

Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen

HABILITATIONSSCHRIFT

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. Matthias Rose

geboren am 24. September 1963 in Berlin

Präsident: Prof. Dr. J. Mlynek
Dekan: Prof. Dr. J.W. Dudenhausen
Gutachter: Prof. Dr. M. Bullinger, Universität Hamburg
Prof. Dr. W. Herzog, Ruprecht Karls Universität Heidelberg

eingereicht am 22 Juli 2002
habilitiert am 28. Januar 2003

1	EINLEITUNG	3
2	GRUNDLAGEN	4
2.1	Entwicklung der Lebensqualitäts-Forschung	4
2.2	Operationalisierung des Begriffs ‚Lebensqualität‘	5
3	METHODEN	9
3.1	Allgemeine oder globale Lebensqualität	10
3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	10
3.3	Erkrankungsbezogene Lebensqualität	11
3.4	Utility Messungen	12
3.5	Psychometrie	12
4	ANWENDUNGEN	20
4.1	Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen	20
4.2	Determinanten der Lebensqualität	21
4.3	Bedeutung subjektiver Merkmale für somatische Prozesse	24
5	GRENZEN	36
5.1	Objektive Messungen subjektiver Merkmale	36
5.2	Quality Adjusted Life Years	38
5.3	Gesundheitsökonomie	40
6	AUSBLICK	44
7	LITERATUR	45

1 Einleitung

Die ‚Messung der Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen‘ verfolgt letztlich kein anderes Ziel, als die Frage an den Patienten ‚Wie geht es Ihnen?‘. Beides zielt darauf ab, Auskunft über das subjektive Wohlbefinden zu erhalten, dessen Beeinträchtigung den Patienten zum Arzt führte und dessen Wiederherstellung Ziel der Behandlung ist.

Dabei wird meist angenommen, dass eine organische Dysfunktion die subjektiven Beschwerden ausgelöst hat, die in der Folge zu einer Beeinträchtigung des psychischen Wohlbefindens und der sozialen Funktionsfähigkeit führten und so das Gesamtbild der Erkrankung prägen. Folglich zielt die medizinische Therapie vor allem auf die Korrektur dieser organischen Dysfunktion ab, in der Annahme, dass sich damit auch das subjektive Befinden bessere.

Denken wir an die Therapie akuter Infektionserkrankungen wie der Pneumonie, besteht kein Zweifel an der Richtigkeit dieser Annahme. Schwieriger gestaltet es sich jedoch bei chronischen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, COPD oder Diabetes mellitus, bei denen Heilung oder kurzfristige Besserung der organischen Befunde nicht in Aussicht stehen. Hier kann durch die medizinische Therapie meist nur eine Stabilisierung der organischen Restfunktion erreicht werden, so dass verschiedene Therapieschemata in erster Linie hinsichtlich ihres unmittelbaren Effektes auf das subjektive Wohlbefinden beurteilt werden müssen. Unter dem geltenden Wissenschaftsparadigma, wie es besonders akzentuiert in Form der so genannten ‚Evidence based Medicine‘ formuliert wird, ist es notwendig, dass das Erreichen dieses Ziels ebenso empirisch überprüfbar ist wie die Verbesserung somatischer Parameter. Die Aufgabe der ‚Lebensqualitätsforschung‘ besteht also vor allem darin, ein ‚objektives‘ Maß des ‚subjektiven‘ Befindens zu entwerfen.

Mit der vorliegenden Arbeit sollen die aktuellen Anwendungsbereiche der Lebensqualitätsforschung innerhalb der klinischen Medizin dargestellt werden. Um eine Einordnung der hier zusammengefassten Arbeiten zu erleichtern, geben einleitende Teile eine kurze Einführung in die Grundlagen der Lebensqualitätsforschung und stellen die derzeit verbreiteten Konzepte, Messmethoden und einige typische Anwendungen dar. Der letzte Teil der Arbeit weist auf die bereits erkennbaren Grenzen dieser Forschungsrichtung hin.

2 Grundlagen

2.1 Entwicklung der Lebensqualitätsforschung

Je weniger eine medizinische Behandlung weder Heilung noch entscheidende Lebensverlängerung in Aussicht stellen kann, desto mehr wird die Verbesserung des subjektiven Befindens der Patienten zum eigentlichen Therapieziel. Dieses Ziel im wissenschaftlichen Sinne überprüfbar zu machen ist die Aufgabe der ‚Messung der Lebensqualität‘.

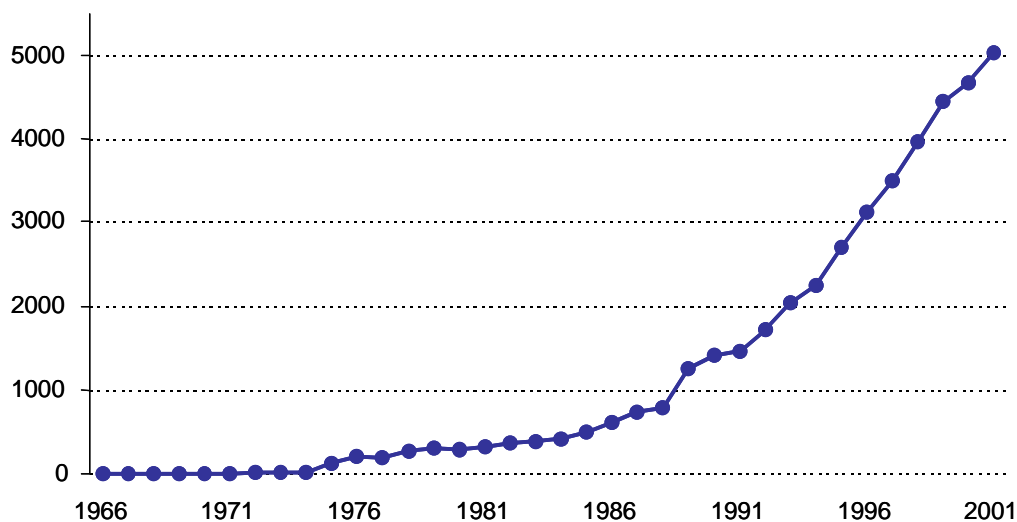


Abbildung 1: Anzahl der in Medline gelisteten Publikationen mit dem Schlagwort ‚Quality of Life‘

Die Entwicklung und Popularität der Lebensqualitätsforschung geht parallel mit der Entwicklung der Medizin in den westlichen Industrienationen, in denen die Behandlung chronischer Erkrankungen in den letzten drei Jahrzehnten immer größeren Raum einnimmt. Eine der ersten Nennungen des Begriffes ‚Quality of Life‘ in einem medizinischen Journal findet sich 1966 in einem Editorial der *Annals for Internal Medicine*¹, in welchem bereits auf die Notwendigkeit hingewiesen wird, der

¹ „What is the harmony within a man, and between a man and his world – the quality of life – to which the patient, the physician, and society aspires? The need to continue to search for answers to these basic questions concerning the goals and values of human daily life becomes more pressing as the power of medical science grows.“ [Elkinton, 66]

‚wissenschaftlichen‘ Medizin einen Parameter zur Seite zu stellen, der die psychosozialen Aspekte der ärztlichen Behandlung erfasst [Elkinton, 66]. Nur zwei Jahre zuvor wurde der Begriff überhaupt erstmalig öffentlich erwähnt: von US Präsident Johnson in seiner Wahlkampagne 1964 [Johnson, 72].

Nach einigen Fallberichten Ende der 60-er Jahre, in denen der Begriff in intuitiver Bedeutung verwandt wird, findet in den 70-er Jahren in kleinen Fachzirkeln eine rege konzeptionelle Diskussion statt über eine adäquate Operationalisierung für den Einsatz in der empirischen Forschung, der in den 80-er Jahren die Entwicklung von Methoden und Instrumenten folgt. Seit Anfang der 90-er Jahre ist ein regelrechter Boom breiter klinischer Anwendung von Lebensqualitätsmessungen zu beobachten (Abbildung 1). In den letzten Jahren finden sich darunter häufig auch Versuche, die Messung der Lebensqualität mit den Kosten der Behandlung oder somatischen Zielparametern, etwa der Überlebenszeit, zu koppeln. Hierauf wird am Ende dieser Arbeit gesondert eingegangen.

2.2 Operationalisierung des Begriffs ‚Lebensqualität‘

Für die wissenschaftliche Beschäftigung mit der ‚Lebensqualität‘ musste der Begriff so definiert und operationalisiert werden, dass er einerseits dem einleitend skizzierten Bedarf entspricht und andererseits die Notwendigkeiten eines empirisch nutzbaren Konstruktes erfüllt.

In einem WHO-Studienprotokoll von 1993 heißt es dazu: *„Quality of life is defined as an individual's perception of his/her position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns. It is a broad ranging concept affected in a complex way by the person's physical health, psychological state, level of independence, social relationships, and their relationship to salient features of their environment“* [World Health Organisation, 93].

Die heute üblichen Messungen unter dem Begriff der ‚Lebensqualität‘ greifen in aller Regel nur den letzten Teil der Definition auf und beschränken sich auf die Erfassung verschiedener Aspekte des körperlichen und psychischen Befindens, der Alltagsfunktionsfähigkeit und der sozialen Einbindung [Bullinger, 00]. Damit werden im Wesentlichen die bio-psycho-soziale Befindlichkeit und Funktionsfähigkeit des Patienten abgebildet, die in diesem Fall mehr als Ausdruck der Lebensqualität verstanden werden und weniger als Einflussfaktoren. Die Nähe zu dem bereits 1948 von der WHO postulierten Begriff der ‚Gesundheit‘ als vollständiges körperliches, seelisches und soziales

Wohlbefinden ist offensichtlich, so dass sich für diesen Ansatz heute der Begriff der ‚gesundheitsbezogenen Lebensqualität‘ etabliert hat [Rose, 00b].

Gegenüber dem, was intuitiv unter ‚Lebensqualität‘ verstanden werden kann, stellt diese Operationalisierung natürlich eine starke Vereinfachung dar. Ausgeklammert werden viele der auch im WHO-Protokoll genannten Bereiche, z.B. der Status des Einzelnen in seiner sozialen oder kulturellen Umgebung, die Verwirklichung seiner individuellen Ziele, aktuelle Erlebnisse oder gar die Frage, inwieweit das Leben als mit Sinn erfüllt empfunden wird [WHOQOL, 96]. Für diese Bereiche erscheinen die individuellen Definitionen bisher jedoch als zu divergent, als dass ein hinreichend großer gemeinsamer Nenner für eine empirische Erhebung formuliert werden könnte.

Die Divergenz zwischen dem Begriff in seinem Wortsinn und seiner notwendig reduktionistischen Operationalisierung führt oft zu Missverständnissen, so dass wir in der folgenden Publikation dargestellt haben, welcher Zusammenhang zwischen der am häufigsten verwandten Operationalisierung als ‚gesundheitsbezogene Lebensqualität‘ und dem Begriff ‚Lebensqualität‘ aus der Perspektive von chronisch kranken Patienten besteht (Publikation I ‚Grundlagen‘ S.7ff).

„Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, ein Teil der „allgemeinen“ Lebensqualität?

Matthias Rose, Herbert Fliege, Martin Hildebrandt, Ekkehard Bronner, Gudrun Scholler, Gerhard Danzer und Burghard F. Klapp

Zusammenfassung

Neben den traditionellen biologischen und physiologischen Outcome-Parametern wird die 'Lebensqualität' als sekundäre Outcome-Variable immer bedeutsamer in der Beurteilung medizinischer Interventionen. In klinischen Studien wird dabei meist die „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ('health-related Quality of Life', HRQL) untersucht, die konsensgemäß ein mehrdimensionales Konstrukt darstellt, bestehend aus physischem und psychischem Wohlbefinden, Alltagsfunktionsfähigkeit und sozialer Einbindung. Inwieweit die genannten HRQL-Dimensionen die Nutzung des Begriffes „Lebensqualität“ rechtfertigen, ist theoretisch breit diskutiert worden, empirisch aber kaum überprüft.

An über 3900 Patienten mit neun verschiedenen Erkrankungsbildern (Diabetes, Hepatitis C, CED, Bandscheibenprolaps, Leberversagen, Depressives Syndrom, Somatisierungsstörung, Sucht, Essstörung) wurde untersucht, welcher Zusammenhang zwischen den genannten Dimensionen, der Lebenszufriedenheit und der „allgemeinen“ oder „globalen“ Lebensqualität in den Einschätzungen der Patienten besteht. Insgesamt konnten alle HRQL-Einzeldimensionen 1/3 bis 1/2 der Varianz der globalen Lebensqualität erklären. Die körperlichen Beschwerden bzw. die Schwere der organischen Erkrankung spielten gegenüber der psychischen Disposition der Patienten für die globale Lebensqualität eine nur untergeordnete Rolle. Angehörige unterschiedlicher Krankheitsgruppen maßen den einzelnen HRQL-Dimensionen jedoch sehr unterschiedliches Gewicht bei, so dass das Konstrukt in dieser Hinsicht mangelnde Invarianz und damit unzureichende Konstruktvalidität aufweist. Aus empirischer Sicht können die genannten Dimensionen nicht als ubiquitär gültige Lebensqualitätskomponenten konzipiert werden. Als übergeordneter Begriff für die genannten Dimensionen erscheint „Lebensqualität“ daher unpräzise.

Summary

In addition to the traditional biological and physiological outcome parameters, „Quality of Life“ is becoming increasingly important as a secondary outcome variable in the evaluation of medical interventions. In clinical studies, it is usually the „health-related quality of life“ (HRQL) which is being examined and which is commonly understood as being a multi-dimensional construct incorporating physical and psychological well-being, level of daily functioning, and social integration. The extent to which these HRQL dimensions justify the use of the general term „quality of life“ has been widely discussed on a theoretical level but has hardly been tested empirically.

We examine here the relationship between the aforementioned dimensions, the reported life satisfaction and the „general“ or „global“ quality of life based on the self-assessments of over 3,900 patients with nine different illnesses (diabetes, hepatitis C, inflammatory bowel disease, discus prolaps, liver dysfunction, depressive disorder, somatization disorder, dependency disorder, eating disorder). On the whole, the individual HRQL dimensions could

Publikation I – Grundlagen

Rose, M., Fliege, H., Danzer, G., & Klapp, B. F. (2000). „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ein Teil „Allgemeiner Lebensqualität“?. In M. Bullinger & U. Ravens-Sieberer (Eds.), Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive. Jahrbuch der medizinischen Psychologie 18 (pp. 206-221). Göttingen: Hogrefe.

[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form wiedergegeben. Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]

.

3 Methoden

Weitgehender Konsens besteht heute darüber, dass die Einschätzung der subjektiven Lebensqualität in der Regel durch den Patienten selbst erfolgen sollte. Nur falls der Patient selbst nicht in der Lage ist seine Situation zu beurteilen, sollte auf ein Fremdrating ausgewichen werden, was sowohl mit der Gefahr einer Fehleinschätzung des Beurteilers als auch mit der Möglichkeit divergenter Einschätzungen verschiedener Beurteiler einhergeht.

Neben den bereits im vorausgehenden Beitrag diskutierten Untersuchungsmethoden lassen sich derzeit noch weitere konzeptionelle Ansätze der Konstrukt-Operationalisierung unterscheiden, die aktuell bei Untersuchungen von chronisch Kranken zur Anwendung kommen (Tabelle 1). Die wichtigsten Eigenschaften und Unterschiede sollen im Folgenden kurz charakterisiert werden.

Tabelle 1: Konzeptebenen der Lebensqualitäts-Messung

Konzeptebene	Inhalt	Eigenschaften	vorwiegendes Einsatzgebiet
allgemeine oder globale Lebensqualität 'Quality of Life' QOL	Aussagen über die allgemeine Lebenssituation	hoch integriertes Einzelmaß; veränderungssensibel nur bei einschneidenden Lebensereignissen	medizinsoziologische und -psychologische Grundlagenforschung
gesundheitsbezogene Lebensqualität 'Health Related Quality of Life' HRQL	Aussagen über den allgemeinen Gesundheitszustand	mehrdimensionales Merkmalsprofil; veränderungssensibel bei gesundheitsrelevanten Ereignissen	klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen
erkrankungsbezogene Lebensqualität 'Disease Specific / Related Quality of Life' DRQL	Aussagen über spezifische Belastungen durch spezifische Erkrankungen oder Behandlungen	mehrdimensionales Merkmalsprofil; veränderungssensibel bei spezifischen Interventionen	klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Therapien
Utility Messungen	Aussagen über die Bedeutung der <i>spezifischen</i> Erkrankung für die <i>allgemeine</i> Lebenssituation	hoch integriertes Einzelmaß für Erkrankung <i>und</i> Lebensqualität	Gesundheitsökonomie, klinischer Vergleich zwischen verschiedenen Erkrankungen oder Therapien

3.1 *Allgemeine oder globale Lebensqualität*

Wie in der vorangehenden Publikation erwähnt (S.7-8), geht dieser Ansatz davon aus, dass ‚Lebensqualität‘ (Quality of Life, QOL) nur in ihrer ‚Ganzheit‘ erfasst werden kann. Es lassen sich zwar Aspekte identifizieren, die für die Lebensqualität Bedeutung haben, die Lebensqualität ist diesen aber übergeordnet und bildet im Sinne der Systemtheorie ein emergentes Konstrukt, das mehr ist als die Summe seiner Teile. Die Messung der ‚allgemeinen oder globalen Lebensqualität‘ kann daher nur über eine Frage im direkten Wortsinn erfolgen, wie z.B. „Wie ist Ihre aktuelle Lebensqualität im Vergleich zu Ihrer schönsten und schlimmsten Zeit im Leben?“ (ACSA) [Bernheim, 83]. Mit der Beantwortung machen die Patienten eine Angabe, die implizit jene Aspekte beinhaltet, die sie aus *ihrer* Sicht mit dem Begriff ‚Lebensqualität‘ verbinden. Die einfach imponierende Frage fordert den Patienten auf: 1) sich intuitiv die Bereiche zu vergegenwärtigen, die für seine aktuelle Lebensqualität bedeutsam sind (Freunde, Kunst, Kreativität, Selbstverwirklichung etc.), 2) entsprechend seiner persönlichen Präferenzen diese Bereiche zu bewerten, 3) zu gewichten, um 4) zu einer hoch integrierten Aussage über die ‚aktuelle Lebensqualität‘ zu kommen. Mit dieser Art der Befragung erfasst man am besten das Konstrukt im Wortsinn, erfährt jedoch weder, welche Bereiche für die Lebensqualität der Befragten bedeutsam sind, noch welche Gewichtungen erfolgt sind [Rose, 00b].

Hinsichtlich der Messungen bei körperlichen Erkrankungen gilt: Je mehr die Erkrankung in das Leben eingreift, desto eher kann erwartet werden, dass diese Einschätzung der allgemeinen Lebensqualität erkrankungsbezogene Veränderungen widerspiegelt. So werden bei schwereren oder lebensbedrohlichen Erkrankungen, z.B. vor und nach Lebertransplantation, mit Fragen nach der *allgemeinen* Lebensqualität die stärksten Veränderungen durch eine erfolgreiche Therapie erfasst, während der Einsatz bei leichteren Erkrankungen oft weniger sinnvoll erscheint [Scholler, 97b].

3.2 *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Der zweite Ansatz ist der meistverbreitete. Gemessen werden die Aspekte oder Dimensionen, die die Lebensqualität *beeinflussen* oder nach einem etwas anderen Verständnis *Teile* der Lebensqualität sind. Mit deutschen Begriffen sind dies die Bereiche des physischen und psychischen Wohlbefindens, der Alltagsfunktionsfähigkeit sowie der sozialen Integration, je nach Fragebogen mit bestimmten Subdimensionen. Aus der kombinierten Erhebung der einzelnen Dimensionen ergibt sich ein mehrdimensionales

Profil, das konsensgemäß als ‚gesundheitsbezogene Lebensqualität‘ (health related quality of life; HRQL) verstanden wird [Bullinger, 00].

Aufgrund der allgemeinen, erkrankungsunspezifischen Fragen kann dieses Profil zwischen verschiedenen Erkrankungen oder Therapien anschaulich verglichen werden und ermöglicht einen Einblick, welche Dimensionen der Lebensqualität von der Erkrankung oder Therapie besonders alteriert sind und ggf. einer gesonderten Behandlung zugeführt werden sollten. Schwierig ist jedoch eine Entscheidung im Sinne eines ‚Besser oder Schlechter‘ zu fällen, wenn sich z.B. Therapie A gegenüber Therapie B in zwei Dimensionen als überlegen und in zwei anderen als unterlegen erweist. Man muss dann wissen, wie bedeutsam die einzelnen Dimensionen für die Lebensqualität sind. Neue Arbeiten bemühen sich daher, aus den Profilen ein sinnvolles Summenmaß zu erstellen, in dem den einzelnen Bereichen bestimmte allgemeingültige Gewichtungen zugewiesen werden (Health Utility Index HUI, EuroQol, Quality of Well Being Index QWB) [Furlong, 01; Rabin, 01; Anderson, 89]. Inwieweit die erfassten Bereiche für den Einzelnen ‚Lebensqualität‘ in seinem eigenen Verständnis repräsentieren, bleibt hierbei jedoch offen.

3.3 Erkrankungsbezogene Lebensqualität

Der dritte Ansatz von Messungen verzichtet auf die Möglichkeit eines erkrankungsübergreifenden Vergleiches, sondern richtet die Fragen auf eine möglichst genaue Erfassung und Quantifizierung aller erkrankungsspezifischen Beeinträchtigungen unter der Annahme, dass diese die Lebensqualität negativ beeinflussen. Damit sind diese Fragebögen oft sehr symptombezogen und in vielen Fällen geraten die Bereiche des psychischen Wohlbefindens oder der sozialen Einbindung in den Hintergrund, so dass häufig eher Symptomlisten vorliegen denn Lebensqualitätsfragebögen im Sinne des oben skizzierten komplexen Lebensqualitäts-Konstruktes [Rose, 00a]. Ein Vorteil der ‚erkrankungsbezogenen/-spezifischen Lebensqualitäts-Messungen‘ (disease related/specific quality of life, DRQL) ist, dass Therapieeffekte, die sich in der Veränderung bestimmter Beschwerden niederschlagen, sehr sensitiv erfasst werden können, während sie bei allgemeinen gesundheitsbezogenen Fragebögen nicht spezifisch genug erfasst oder bei globalen Fragen nach der Lebensqualität unterbewertet werden, da der Patient hier noch andere Aspekte (Arbeitslosigkeit, Hochzeit etc.) einbezieht, die von der Therapie wenig oder gar nicht beeinflusst werden können [Rose, 00d].

3.4 *Utility Messungen*

Der vierte, in letzter Zeit stärker an Bedeutung gewinnende Ansatz versucht eine Verbindung zu schaffen zwischen einem integrativen Einzelmaß wie im zuerst vorgestellten Ansatz (QOL) und dem Bezug auf eine spezifische Erkrankung wie im zuletzt vorgestellten Ansatz (DRQL). Vor allem unter gesundheitsökonomischen Fragestellungen bemüht man sich hierbei Instrumente zu entwickeln, die die Lebensqualität als Teil der Entscheidungsfindung bei der Wahl zwischen alternativen Therapien oder auch im Zusammenhang mit der Verteilung knapper werdender Ressourcen etablieren helfen. Zur Anwendung kommen vor allem so genannte Time-Trade-Off- (TTO) oder Standard-Gamble-Modelle (SG) [Revicki, 93]. Bei diesen Methoden sind die Patienten aufgefordert anzugeben, wieviel sie von ihrer zu erwartenden Lebenszeit aufgeben würden, wenn sie vollständige Gesundheit erreichen könnten (TTO), bzw. wie hoch das Risiko einer hypothetischen Therapie sein dürfte, wenn durch diese die Chance auf vollständige Heilung bestünde (SG). Damit ist der Patient aufgefordert 1) intuitiv zu erfassen, welche Bedeutung die Erkrankung in ihrer Gesamtheit für ihn hat und 2) abzuwägen, welchen Wert er einem Lebensjahr in völliger Gesundheit zuschreibt. Die Maße werden zwischen 0 (Tod) und 1 (vollständige Gesundheit) angegeben.

Solche komplexen Einzelmaße bieten sich an, in Verbindung gesetzt zu werden mit primär quantitativ-objektiven Maßen wie der Überlebenszeit in Form so genannter Quality-adjusted-life-years (QALY) oder Health-adjusted-life-years (HLY) [Johannesson, 94]. Deren ethische Konsequenzen sind jedoch heftig umstritten (s. S. 38f).

3.5 *Psychometrie*

Die für die einzelnen Lebensqualitätsaspekte oder -dimensionen eingesetzten Erhebungsinstrumente werden in aller Regel nach den Prinzipien der klassischen Testtheorie entwickelt. Grundsätzlich kann man hier die Neuentwicklung von Fragebögen [Rose, 97a], die Weiterentwicklung bestehender Fragebögen [Schoeneich, 00; Fliege, 01] und die Übernahme von Fragebögen aus anderen Sprachräumen unterscheiden [Rose, 00d]. Unsere Arbeitsgruppe hat zu allen Ansätzen Arbeiten veröffentlicht, zwei davon sind auf den Seiten 14-17 wiedergegeben (Publikation II & III, „Methoden“).

Die Erfassung der Daten erfolgt bislang meist über Fragebögen als Papier-Bleistift-Version. Alternativ stehen seit einigen Jahren computerassistierte Erhebungsmöglichkeiten zur Verfügung. Diese scheinen den herkömmlichen Erhebungsmethoden annähernd

gleichwertige psychometrische Eigenschaften zu haben, zeichnen sich aber durch erhebliche Vorteile hinsichtlich Anwendbarkeit, Datenorganisation und rascher Auswertbarkeit der Daten aus. Versteht man diese ökonomischen Aspekte als Teile der Gütekriterien eines Tests, so sind die computerassistierten Verfahren den herkömmlichen deutlich überlegen (s. Publikation IV ‚Methoden‘ S.18ff) [Rose, 99; Rose, 02c].

Ein weiterer viel versprechender Entwicklungsschritt dürfte in den nächsten Jahren in einer veränderten Testkonstruktion liegen. Bisher beruhen nahezu alle etablierten Lebensqualitätsfragebögen auf den Annahmen der klassischen Testtheorie. Hiernach werden aus einer vorher definierten Anzahl von Items additiv Skalen gebildet, so dass allen Untersuchten unabhängig von ihrem Antwortverhalten alle initial vorgesehenen Fragen vorgelegt werden müssen. Damit müssen Items präsentiert werden, die für den individuellen Patienten in unterschiedlichem Umfang nur geringe oder keine Relevanz haben. Dies erhöht einerseits die Belastung durch die Untersuchung und beeinträchtigt andererseits das Antwortverhalten. Die Instrumente, die sich in der klinischen Forschung etabliert haben, stellen daher einen Kompromiss dar zwischen hoher Itemzahl mit hoher Messgenauigkeit und einfacher Anwendbarkeit, d.h. geringer Itemanzahl.

Demgegenüber können auf der Grundlage der Item Response Theory (IRT) computergestützte Verfahren entwickelt werden, die es ermöglichen, Auswahl und Anzahl der nachfolgenden Items entsprechend dem Antwortverhalten bei den bereits bearbeiteten Items anzupassen. Einerseits werden hierdurch die für den individuellen Patienten geeigneten Items ausgewählt, was die Präzision der Messung verbessert. Andererseits werden weniger Items für die Messung benötigt, wodurch die Belastung für den Patienten sinkt [Meijer, 99]. Dieses Vorgehen wird als ‚Computer Adaptive Testing‘ bezeichnet und stellt in den USA bereits ein häufig eingesetztes Verfahren zur Erfassung schulischer Leistungsmerkmale dar. Im Gesundheitsbereich finden sich erst in jüngster Zeit Untersuchungen mit dieser Methode [Ware, 00]. Seit einem halben Jahr arbeitet unsere Arbeitsgruppe im Rahmen eines DFG-Projektes (RO2258/2-1) an der Entwicklung eines *computeradaptiven* Tests zur Erfassung der Lebensqualität. Dies erfolgt in Kooperation mit Prof. Ware, Dr. Kosinski (Boston, USA), Dr. Bjorner (Kopenhagen, Dänemark) und Dr. Ravens-Sieberer (Robert-Koch Institut, Berlin).

Validierung der deutschsprachigen Version des »Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire« (SIBDQ)

¹ROSE, M., ¹FLIEGE, H., ¹HILDEBRANDT, M., ²KÖRBER, J., ¹ARCK, P., ²DIGNASS, A., und ¹KLAPP, B.

¹Medizinische Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, ²mit Schwerpunkt Gastroenterologie Charité, Virchow-Klinikum Humboldt Universität zu Berlin

ZUSAMMENFASSUNG Die Lebensqualität (LQ) ist angesichts eines schwer vorhersehbaren Krankheitsverlaufes mit teils gravierenden Beeinträchtigungen des Alltagslebens ein zentrales »Outcome-Kriterium in der Behandlung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Im deutschen Sprachraum fehlte bislang ein ökonomisch einsetzbares, krankheits-spezifisches Instrument zur LQ-Messung. Daher wurde der kürzlich validierte anglo-amerikanische »Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire« SIBDQ (11) übersetzt und adaptiert. Darmschmerzen, systemische Beschwerden, Stimmungslage und Alltagsfunktion werden durch insgesamt 10 Items repräsentiert. Zusammen mit 7 etablierten Instrumenten zu Komponenten der LQ wurden diese von 125 ambulanten Patienten (54 Colitis ulcerosa, 71 M. Crohn) und 51 gesunden Kontrollprobanden bearbeitet. Die teststatistischen Gütekriterien sind gut. Die Konsistenz liegt bei $\alpha = .84$ und damit leicht über der des Original-SIBDQ ($\alpha = .78$), die Retest-Reliabilität nach 26 Wochen bei $r = .60$. Systematische Zusammenhänge mit den gängigen LQ-Maßen weisen das Instrument als konvergent und divergent valide aus. Gruppenunterschiede (hohe vs. geringe Entzündungsaktivität vs. gesunde Kontrollen) belegen die Sensitivität. Die deutschsprachige Version des SIBDQ stellt folglich ein ökonomisches, reliables und valides Maß zur Verfügung, das klinisch relevante Unterschiede der LQ bei CED-Patienten abbildet. Wir empfehlen, die Verwendung des Summenscores den Subskalen vorzuziehen. Das Instrument bietet sich für den Einsatz in Therapieevaluationsstudien an und ist international vergleichbar.

Schlüsselwörter: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) – Lebensqualität – Fragebogen – Indikatoren des Gesundheitsstatus

SUMMARY (Validation of a German version of the »Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire« [SIBDQ]) In the face of a hardly predictable course of illness – potentially effecting a severe diminution of daily activities – the quality of life (QOL) represents a chief outcome measure in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). For the German-speaking area an economical diseases-specific instrument measuring QOL has been missing, so far. Therefore, we translated and adapted the recently validated »Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire« SIBDQ (11). Bowel symptoms, systemic symptoms, moods, and social activities are represented by a total of 10 items. Along with this questionnaire 7 accepted instruments assessing QOL-components were administered to 125 outpatients (54 ulcerative colitis, 71 Crohn's disease) and 51 healthy controls. The psychometric properties are good. Consistency is $\alpha = .84$, thereby slightly surpassing the Anglo-American SIBDQ ($\alpha = .78$). Retest-reliability after 26 weeks is $r = .60$. Systematic covariations with accepted QOL-instruments give evidence for its convergent and discriminatory validity. Differences between groups (high vs. low inflammatory activity vs. healthy controls) substantiate its sensitivity. Thus, the German adaptation of the accepted SIBDQ supplies an economic, reliable, and valid instrument that proved able to assess clinically relevant differences in QOL in patients with IBD. We suggest that it should be used by its overall score rather than its subscales. The instrument is appropriate to be used in therapy outcome and evaluation studies. It allows international comparison.

Key words: Inflammatory bowel diseases – quality of life – questionnaires – health status indicators

Manuskript eingetroffen: 09.09.1999

In vorliegender Form angenommen: 25.01.2000

Anschrift für die Verfasser: Dr. rer. nat. Herbert Fliege, Medizinische Klinik, Psychosomatik, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

EINLEITUNG

Daten zur Lebensqualität aus Sicht der Patienten werden heute in der Gastroenterologie wie in den meisten medizinischen Feldern als wichtige Information

erachtet (1–4). Neben objektiven Faktoren, wie etwa der Lebenszeitverlängerung oder der Verringerung von Komplikationen, wird die subjektive Lebensqualität der Patienten gerade in den Bereichen chronischer Erkrankungen mit schwer prognostizierbarem

Publikation II – Methoden

Rose, M., Fliege, H., Hildebrandt, M., Korber, J., Arck, P., Dignass, A., & Klapp, B. (2000b). Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ). Z.Gastroenterol, 38, 277-286.

[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form wiedergegeben. Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]

Validierung des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe

Herbert Fliege, Matthias Rose, Petra Arck, Susan Levenstein
und Burghard F. Klapp

Zusammenfassung. Der „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) von Levenstein et al. (1993), ein Instrument zur Erfassung der aktuellen subjektiv erlebten Belastung, wurde in einer deutschen Fassung an $N = 650$ Probanden teststatistisch überprüft ($n = 249$ stationär psychosomatische Patienten, $n = 81$ Frauen nach Fehlgeburt, $n = 74$ Frauen nach komplikationsloser Entbindung, $n = 246$ Medizinstudierende). Faktorenanalytisch finden sich – abweichend vom Original – 4 Faktoren (Sorgen, Anspannung, Freude, Anforderungen), die sich in 4 Skalen mit je fünf Items überführen lassen mit internen Konsistenzwerten zwischen Cronbachs Alpha = .80 und = .86. Der ursprüngliche Umfang wurde von 30 auf 20 Items reduziert. Interkorrelationsmuster und Gruppendifferenzen legen nahe, daß die ersten drei Skalen die interne Stressreaktion des Individuums abbilden, während die Skala „Anforderungen“ die Wahrnehmung äußerer Stressoren fokussiert. Für die Konstruktvalidität sprechen Zusammenhangsmuster mit Merkmalen der subjektiven Lebensqualität (erfaßt mit dem WHOQOL-Bref, Angermeyer et al., 1999) und der sozialen Unterstützung (F-SQZU, Sommer & Fydrich, 1991). Die externe Validität wird belegt durch signifikant voneinander abweichende Stressscores für psychosomatische Patienten vor Therapie, Frauen nach einer Fehlgeburt und Frauen nach komplikationsloser Entbindung. Zudem finden sich zum Teil – für Schwangerschaftskomplikationen relevante – immunologische Imbalancen bei Frauen nach Fehlgeburt, wenn diese einen höheren Stresswert aufweisen. Abnehmende Stresswerte im Verlauf stationärer Psychotherapie sind ein Beleg für die Änderungssensitivität. Schlüsselwörter: Belastungserleben, Stressmessung, Instrumentenvalidierung, Immunologie, psychosomatische Störungen

Validation of the "Perceived Stress Questionnaire" (PSQ) in a German sample

Abstract. The "Perceived Stress Questionnaire (PSQ)" (Levenstein et al., 1993), an instrument to assess subjectively experienced stress, was translated into German and statistically validated using the data of $N = 650$ subjects ($n = 249$ psychosomatic inpatients, $n = 81$ females suffering from miscarriage, $n = 74$ females after regular delivery, and $n = 246$ medical students). Factor analyses yielded 4 factors (worries, tension, joy, demands) with five items each, thereby differing from the original. The original size was reduced from 30 to 20 items. Internal consistencies varied between Cronbach's alpha = .80 and .86. Inter-correlational patterns and group differences suggest that the first 3 scales represent perceived internal stress reactions of the individual, whereas the scale "demands" focuses on the perception of external stressors. Construct validity is substantiated by the pattern of covariations with quality of life (measured by WHOQOL-Bref, Angermeyer et al., 1999) and social support variables (F-SQZU, Sommer & Fydrich, 1991). External validity is demonstrated by stress scores differing significantly between psychosomatic inpatients before treatment, women after miscarriage, and women after regular delivery. Moreover, a higher level of immunological imbalance (supposedly linked to pregnancy loss) is found in those women after abortion who had a higher stress score. Sensitivity to change was demonstrated by a decrease in stress scores in the course of inpatient psychotherapeutic treatment.

Key words: perceived stress, stress assessment, measurement validation, immunology, psychosomatic disorders

Von den frühen Arbeiten zum Adaptationssyndrom (Selye, 1936) bis zur Lebensereignisforschung zieht sich ein zentraler Modellstrang, dem zufolge „Stress“ als eine Reaktion des Organismus auf gewissermaßen objektive äußere Stressoren konzeptualisiert wird. Versuche, solche Stressoren auch erhebungsmethodisch zu objektivieren,

richteten sich zunächst auf die Messung physikalischer Einwirkungen auf den Organismus (Lärm, Licht, etc.), später auch auf die Enge des sozialen Lebensraumes. Psychodiagnostisch dominierend sind Versuche, objektive Stressoren über die möglichst konkrete Operationalisierung von kritischen Lebensereignissen (Holmes & Rahe, 1980; Maier-Diewald et al., 1983) und von alltäglichen, geringfügigen Belastungen und Ärgernissen zu erheben (*daily hassles*; Quast, Jerusalem & Faulhaber, 1986; Schmidt-Atzert, 1989). Ein häufiges epidemiologisch relevantes Anliegen war dabei nachzuweisen, daß be-

Die Arbeit ist finanziell durch die universitäre Forschungsförderung der Charité (UFF Nr. 99-648 und 99-652) unterstützt und wurde von der Ethik-Kommission der Charité befürwortet (Nr. 209/98 und 107/99).

Publikation III – Methoden

Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Levenstein, S., & Klapp, B. F. (2001). Validierung des „Percieved Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe. Diagnostica, 47, 142-152.]

[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form wiedergegeben. Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]

» Mobile computergestützte psychometrische Diagnostik

Ökonomische Vorteile und Ergebnisse zur Teststabilität

Matthias Rose¹, Volkmar Hess¹, Michael Hörhold¹,
Elmar Brähler², Burghard F. Klapp¹

¹ Abteilung für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie,
Medizinische Klinik und Poliklinik, Charité – Campus Virchow,
Humboldt Universität zu Berlin

² Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische
Soziologie Universität Leipzig

Zusammenfassung: Für die klinische Psychosomatik besteht sowohl im Rahmen individueller Diagnostik als auch versorgungsspezifischer Qualitätssicherung ein Bedarf an angemessener Dokumentation psychometrischer Daten. Dabei erreichen die Dokumentationsaufgaben oft einen Umfang, der eine Ökonomisierung der Methoden nahelegt, ohne daß hierdurch Reliabilität und Validität oder flexible Einsatzfähigkeit der Instrumente beeinträchtigt werden dürfen. Wir haben untersucht, welche Auswirkungen die vollständige Umstellung eines psychometrischen Basisassessments auf mobile, computergestützte Erhebungsmethoden hinsichtlich Ökonomie und Datenstruktur hat. Gegenübergestellt wurden jeweils gut 9000 Erhebungen standardisierter Fragebogen (Gießentest, Gießener Beschwerdebogen, Berliner Stimmungsfragebogen) in Papier-Bleistift-Version und Computerversion bei insgesamt ca. 1400 Patienten. Es konnte gezeigt werden, daß sich 1. durch mobile computerisierte Erhebungen ca. zwei Drittel des Dokumentationsaufwandes einsparen lassen, 2. die Datenorganisation verbessert wird, was einen schnelleren Zugriff für klinische und wissenschaftliche Fragestellungen gewährleistet, und 3. daß sich hinsichtlich der Datenstruktur keine Stabilitäts- oder Verteilungsveränderungen ergaben. In den Trait-Merkmalen findet sich auch eine Äquivalenz hinsichtlich des Skalenniveaus zwischen den Erhebungsmethoden, während unter den State-Merkmalen bei den Beschwerden eine Tendenz zu etwas höheren Skalenmittelwerten (ca. 1 Skalenwert von 24 möglichen, entsprechend ca. 10% der Skalenausprägung) in den gegenwärtigen Computererhebungen zu beobachten ist, was zumindest hier eine Aktualisierung der Vergleichsstichproben unter Berücksichtigung des Erhebungsmodus notwendig macht.

Mobile Computer-Assisted Psychometric Diagnostics – Economic Advantages and Results of Test Stability: In psychotherapy, there is a rising need to evaluate the therapeutic process and outcome quality. However, the effort for documentation binds manpower and is a burden on economic resources. Hence, we studied the usability of a newly developed, mobile, computer-assisted basis assessment (ComBas 1.3) in comparison with paper-and-pencil versions with respect to its effects on data structure and cost reduction. More than 9000 standardised psychometric tests (personality inventory: Giessentest, complaint checklist: Giessener Beschwerdebogen, mood checklist: Berliner Stimmungsfragebogen) were applied with each method to 1400 psychosomatic patients. It was found that

usage of the mobile computer-assisted assessment reduced the time by $\frac{2}{3}$ spent on documentation, because data organisation and accessibility for clinical, scientific, and educational needs were significantly improved. Moreover, no differences in stability coefficients and data distribution were seen between the two methods. In trait variables, there was also an equivalence in scale means, but in state variables, especially in complaint scales, we identified a tendency toward higher scale means in computer-assisted measurement. We cannot establish whether this is only a methodical effect or is additionally influenced by changes in samples during the evaluation period between 1989 and 1996. Hence, we concluded that comparison samples for state instruments should be adjusted to the applied test form and actualised for use in individual diagnostics.

Key words: Computer-assisted psychodiagnostics – Economic advantages – Test equivalence – Giessentest GT – Berliner Stimmungsfragebogen BSF – Giessener Beschwerdebogen GBB

Einleitung

Für die klinische Psychosomatik besteht ein steigender Bedarf an angemessener Dokumentation psychometrischer Daten, sowohl im Rahmen individueller Diagnostik als auch versorgungsspezifischer Qualitätssicherung. Dabei erreicht der Umfang der Dokumentationsaufgaben je nach Abteilungsgröße und inhaltlicher Ausrichtung ein z. T. erhebliches Ausmaß, das zu Überlegungen hinsichtlich geeigneter Instrumententwicklungen und einer möglichst ökonomischen Erfassung zwingt.

In den meisten klinischen Feldern werden die psychometrischen Messungen in der Regel mittels standardisierter Instrumente in Papier-Bleistift-Versionen durchgeführt, die meist zeitintensiv sind und damit Personalkapazitäten binden. Dennoch scheint es nur selten zu gelingen, die Fragebogen in genügend kurzer Zeit auszuwerten, als daß sie noch in der aktuellen Therapie befriedigend nutzbar wären. Die Handeingabe der Daten läßt sich z. B. durch Einscannen der Fragebogen vermeiden (z. B. Teleform®-Software, Vertrieb über SPSS München), was jedoch eine sehr sorgfältige Ausfüllung der Fragebogen erfordert. Daher werden seit einigen Jahren computergestützte Systeme angeboten, die eine ökonomische Direktbeantwortung der Fragebogen auf einem PC ermögli-

Publikation IV – Methoden

Rose, M., Hess, V., Scholler, G., Braehler, E., & Klapp, B. F. (1999). Mobile computergestützte psychometrische Diagnostik - Ökonomische Vorteile und Ergebnisse zur Teststabilität. Psychother Psychosom med Psychol (PPmP), 49, 263-269.]

[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form widergegeben. Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]

4 Anwendungen

4.1 Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen

Die Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen ist gegenüber der von Gesunden eingeschränkt, wobei das Ausmaß der Einschränkung bei verschiedenen Erkrankungen und Erkrankungsstadien unterschiedlich ist. Von den somatisch kranken Patienten weisen die mit schwerer Herzinsuffizienz in der Regel die schlechtesten Lebensqualitätswerte auf, während Patienten mit Hypertonie von den geringsten Einschränkungen berichten – mit leichten Abweichungen in Abhängigkeit vom eingesetzten Messinstrument. Betrachtet man das Muster der verschiedenen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdimensionen für einige chronische somatische Erkrankungen gemeinsam, fällt eine große Ähnlichkeit in den Profilen auf (Abbildung 2).

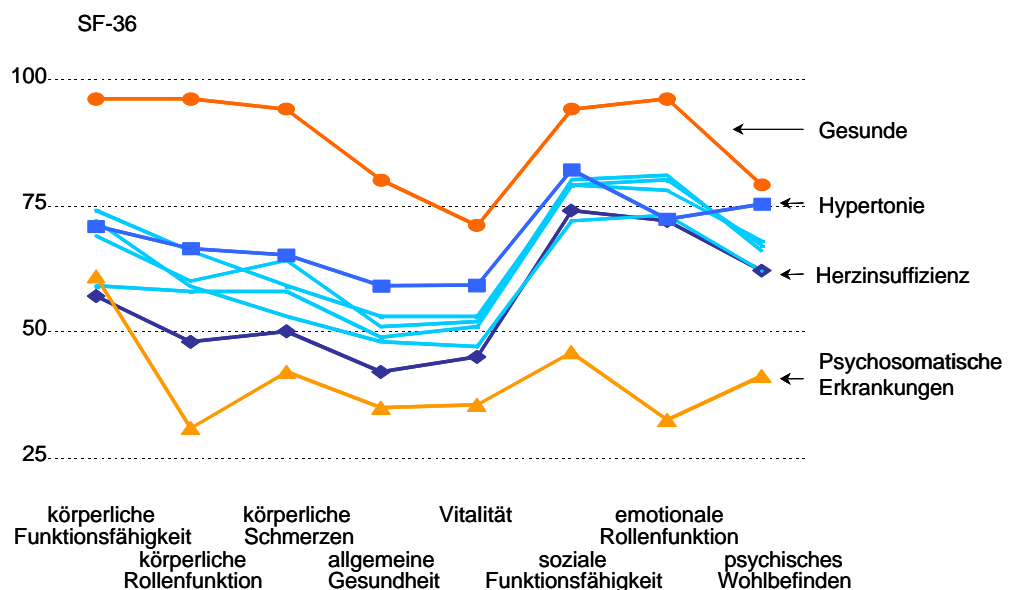


Abbildung 2: Lebensqualitätsprofil anhand der Skalen des SF-36 von Gesunden Personen (n=914), Patienten mit Hypertonie (n=5380 [Bardage, 01]), Diabetes mellitus (n=172), Asthma bronchiale (n=171), Tumor- (n=60), Magen-Darm-Erkrankungen (n=184), Herzinsuffizienz (n=269) und psychosomatischen Erkrankungen (n=2442, eigene Daten); falls nicht anderes angegeben Daten entnommen aus dem SF-36 Handbuch [Bullinger, 98]

So finden sich bei allen somatischen Erkrankungen die stärksten Einschränkungen im Bereich des physischen Wohlbefindens, gefolgt von Einschränkungen im Bereich des psychischen Wohlbefindens mit den entsprechenden Subdimensionen. Die soziale Funktionsfähigkeit wird von nahezu allen Gruppen als am geringsten gemindert erlebt. Bei

Untersuchungen mit dem Lebensqualitätsfragebogen der WHO ist die soziale Domäne oft sogar überhaupt nicht alteriert im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen.

Wesentlich unterscheiden sich hiervon Patienten, die mit primär psychischen Erkrankungen behandelt werden [Rose, 00c]. Diese Patienten weisen generell die schlechtesten Lebensqualitätswerte auf. So zeigen depressive Patienten (ohne organischen Befund) in allen Lebensqualitätsdimensionen sogar ähnlich schlechte Werte wie Patienten mit einer lebensbedrohlichen körperlichen Erkrankung, z.B. mit einer terminalen Leberinsuffizienz vor Transplantation [Scholler, 97a]. Der psychischen Disposition der Kranken scheint damit offenbar eine herausgehobene Stellung in der Lebensqualitätsmessung zuzukommen, wie im nächsten Abschnitt genauer dargestellt werden wird.

4.2 *Determinanten der Lebensqualität*

Aufgrund der inhaltlichen Konzeption des Begriffes unterliegt die ‚Lebensqualität‘ Einflüssen auf unterschiedlichen Ebenen. Vereinfachend lassen sich diese, wie die Dimensionen des Konstruktes selbst, in somatische, psychologische und soziale Einflussfaktoren einteilen.

Aus der Entwicklung der medizinischen Denkweise ergibt sich eine bestimmte Vorstellung über die Richtung der interaktionellen Wirkzusammenhänge. So ist die konzeptionelle Annahme die, dass eine somatische Dysfunktion zu Beschwerden oder Funktionseinschränkungen im Alltag führt, die in der Folge die psychische und soziale Integrität des Patienten beeinträchtigen. Entsprechend folgert man, dass eine erfolgreiche somatische Therapie auch die abhängigen Variablen psychisches und soziales Wohlbefinden bessern wird (s. o.).

Tatsächlich stehen bei vielen chronischen Erkrankungen jedoch Befund und Beschwerden in einem nur losen Zusammenhang [Wilson, 95]. So kann beim Asthma bronchiale die Kenntnis der Atemstoßkapazität (FEV_1) nur ca. 3% der Varianz der subjektiven erkrankungsspezifischen Belastung aufklären ($r=,12$ -, 15) und der Zusammenhang mit der allgemeinen Lebensqualität ist noch geringer ($r=-,04$) [Rutten-van Molken, 95]. Wir stehen damit vor dem Dilemma, dass mit der ‚Lebensqualität‘ ein Zielparameter formuliert wird, der oft von einer reinen somatischen Befundverbesserung kaum profitieren kann und damit von den spezifischen somatischen Behandlungsmethoden kaum beeinflusst wird.

Um bessere Ansatzpunkte für eine in diesem Aspekt erfolgreiche Therapie identifizieren zu können, müssen deshalb weitere Determinanten des subjektiven Wohlbefindens in die Überlegungen einbezogen werden. Dabei ist es kaum sinnvoll, jede mögliche Determinante als singulären Faktor zu betrachten, da diese ihrerseits miteinander interagieren. Um die Bedeutung eines Faktors innerhalb dieses Netzwerkes vieler Faktoren darstellen zu können, erscheinen derzeit komplexe Untersuchungsdesigns wie etwa multivariate Regressionsanalysen oder lineare Strukturgleichungsmodelle am ehesten geeignet.

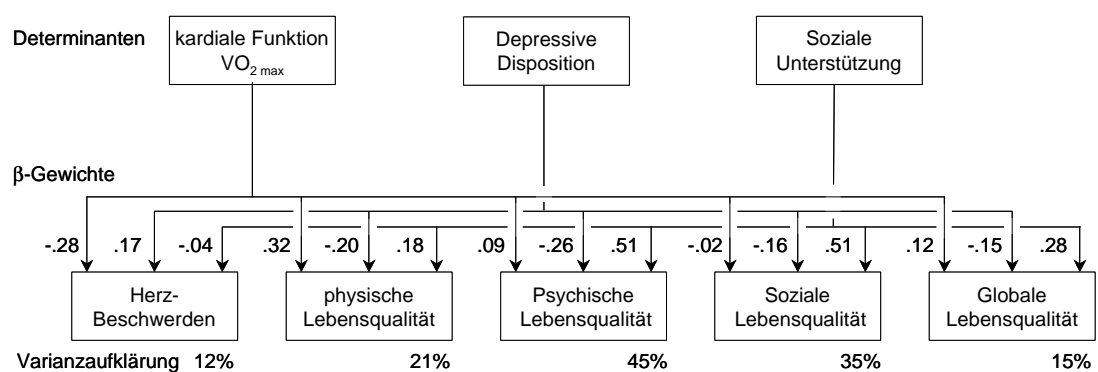


Abbildung 3: Auszug aus einem linearen Strukturgleichungsmodell zur Darstellung der Bedeutung verschiedener biopsychosozialer Variablen für die unterschiedlichen Dimensionen der Lebensqualität von Patienten mit angeborenen Herzfehlern (beobachtete Variablen: ‚VO₂max‘ maximale Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie; die psychologischen Faktoren wurden mit folgenden Fragebögen erhoben: ‚Depressive Persönlichkeitsdisposition‘ Giessentest, ‚Soziale Unterstützung‘ Fragebogen für Soziale Unterstützung, ‚Herzbeschwerden‘ Giessener Beschwerdebogen, übrige Parameter WHOQOL-Bref; die Pfeile repräsentieren die β -Gewichte der quadrierten Regressionskoeffizienten, Fit des Modells: $\chi^2=1.18$ $df=2$ $p=.55$; no indefinite matrices, AGFI=.924, GFI=.996, CFI=1.00).

Zur Veranschaulichung soll hier der wesentliche Teil dieser Ansätze an einer Untersuchung an 111 Patienten mit angeborenen Herzfehlern beispielhaft dargestellt werden [Rose, 01]. Diese Patienten wurden ausgewählt, da die somatische Dysfunktion mithilfe der Spiroergometrie hier eindeutig zu operationalisieren war und die meist jungen Untersuchten keine weiteren Erkrankungen aufwiesen, die in der Regel eine Interpretation erschweren. Die psychologischen Parameter wurden mit validierten Fragebögen erfasst (Abbildung 3).

Unter Einbeziehung somatischer, psychischer und sozialer Merkmale und deren Interaktionsbeziehungen konnte ein relativ großer Teil der Varianz der verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität aufgeklärt werden (12-45%) – die somatische Funktion allein hätte demgegenüber im Durchschnitt nur 4% der ‚Lebensqualität‘ aufgeklärt. Die

Bedeutung der einzelnen Faktoren lässt sich wie folgt differenzieren: Die organische Dysfunktion, hier die Einschränkung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, bestimmte vor allem die erkrankungsspezifischen Beschwerden ($\beta = -,28$) und die physische Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ($\beta = ,32$) sowie in geringem Maße die globale Lebensqualität ($\beta = ,12$), während der organischen Funktion kaum Bedeutung für die psychischen ($\beta = ,09$) und sozialen Dimensionen ($\beta = -,02$) der Lebensqualität zukam. Diese waren stattdessen in starkem Maße von der psychischen Disposition der Erkrankten ($\beta = -,28/-,16$) und der erlebten sozialen Unterstützung ($\beta = ,51/,51$) abhängig.

Damit gilt hier, wie in den anderen im Folgenden dargestellten Untersuchungen (Publikationen V & VI ‚Anwendungen‘, S.26ff & S.28ff): Je allgemeiner das physische Befinden erfragt wird, desto stärker spielen persönliche und soziale Merkmale des Patienten eine Rolle und je stärker die psychischen und sozialen Komponenten der Lebensqualität interessieren, desto weniger bedeutsam ist hierfür die organische Funktion. Damit stellt eine organische Dysfunktion allein keineswegs einen Grund dar, sich auch psychisch und sozial eingeschränkt zu fühlen [Rose, 98]. Vor dem Hintergrund der aktuellen Lebenssituation und auf dem Boden der individuellen Entwicklung können offenbar Einstellungen und Handlungen im Umgang mit der Erkrankung die entscheidende Bedeutung dafür haben, inwieweit ein organischer Befund zu einer Beeinträchtigung des Befindens führt [Rose, 98]. Im Allgemeinen wird dies unter den Begriffen ‚Krankheitsverarbeitung‘, ‚Coping‘ oder ‚Copingverhalten‘ zusammengefasst [Rose, 00e].

Anders als die dispositionellen Persönlichkeitsmerkmale oder die soziale Einbindung ist das Copingverhalten dabei eine der psychologischen Eigenschaften, auf die in der medizinischen Behandlung direkt Einfluss genommen werden kann. So könnte ein Ausweg aus dem oben beschriebenen Dilemma darin bestehen, dass zur Erreichung des Therapieziels ‚Lebensqualität‘ neben der optimalen somatischen Therapie auch die Aspekte der Krankheitsverarbeitung und des Umgangs mit der Therapie integraler Bestandteil der Behandlung werden. Tatsächlich ließ sich z.B. für den Diabetes mellitus bereits darstellen, dass die Einbeziehung von systematischen Verhaltensschulungen positive Effekte sowohl hinsichtlich des Wohlbefindens als auch der Blutzuckerregulation hat [Grey, 98; Grey, 00; Peyrot, 99].

4.3 *Bedeutung subjektiver Merkmale für somatische Prozesse*

Es herrscht Konsensus, dass die Erhaltung oder Verbesserung der Lebensqualität chronisch Kranker für sich ein wesentliches Behandlungsziel darstellt, das keiner weiteren Legitimation bedarf. Dessen ungeachtet ist die subjektiv erlebte Lebensqualität bei bestimmten Erkrankungen zudem von wesentlicher Bedeutung für die Compliance der Patienten und kann damit langfristig auch auf den somatischen Verlauf zurückwirken [Testa, 96].

Dies hat z.B. für den Diabetes mellitus große Relevanz, da der Verlauf in ganz überwiegendem Maße durch die Selbsttherapie des Patienten bestimmt wird. In den frühen Erkrankungsstadien besteht bekanntermaßen das ‚Problem‘, dass ein erhöhter Blutzuckerspiegel zunächst keine subjektiven Beschwerden verursacht. Daher fällt der unmittelbare Therapieanreiz weg, so dass oft nicht die Erkrankung, sondern die Therapie als Einschränkung der Lebensqualität erlebt wird und damit der Gefahr unterliegt, vernachlässigt zu werden. So scheint es für eine suffiziente Behandlung dieser chronisch Kranken besonders erforderlich zu sein, dass der Arzt neben den somatischen Bedingungen auch die subjektive Verarbeitung der Erkrankung durch den Patienten sowie die subjektive Bedeutung der verordneten Therapie berücksichtigt. Behindern psychosoziale oder interaktionelle Faktoren die Therapie, bleibt auch ein potenziell wirksames Mittel nutzlos und der Therapieerfolg aus [Rubin, 99]. In zwei kürzlich publizierten Arbeiten konnten wir sowohl auf den positiven Effekt eines aktiven Copingverhaltens (Publikation V ‚Anwendungen‘ S.26ff) als auch auf die Bedingungen eines erfolgreichen Wissenserwerbs beim Diabetes mellitus hinweisen [Rose, 00e; Rose, 02a].

Demgegenüber mag für die tägliche Behandlung chronischer Erkrankungen derzeit noch untergeordnet erscheinen, Studien zu berücksichtigen, die auch einen verhaltensunabhängigen, direkten Einfluss psychischer Merkmale auf somatische Prozesse evaluieren. Für den Grundlagenaspekt der Untersuchung psychosomatischer Zusammenhänge erscheinen diese Arbeiten jedoch zentral.

Dafür wird der Einfluss sehr verschiedener psychologischer Konstrukte auf ebenso verschiedene somatische Variablen untersucht. Aussichtsreich erscheint hier vor allem die psychoneuroimmunologische Forschung, die in erster Linie die Bedeutung der Depressivität und der subjektiv erlebten Belastung („Stress“) auf eine große Zahl unterschiedlicher Immunparameter untersucht [Ader, 91; Arck, 01; Fliege, 01; Maes, 98; Maes, 99]. Beiden psychologischen Konstrukten lassen sich bereits eine Vielzahl

immunmodulatorischer Effekte zuordnen, die Anhaltspunkte dafür geben, dass diese zu relevanten funktionellen Störungen führen können. So führt z.B. experimenteller Stress bei Mäusen zu einer Dysbalance zwischen T-Helfer 1 und 2 Funktion, die mitverantwortlich ist für eine höhere Abortrate der gestressten Tiere [Arck, 99]. Im letzten Jahr konnte unsere Arbeitsgruppe zeigen, dass sich auch bei subjektiv stressbelasteten Frauen mit Spontanabort sehr ähnliche Dysbalancen in der Dezidua finden (Publikation VII ‚Anwendungen‘ S.30ff). Ob diese tatsächlich für den Abort mitverantwortlich gewesen sein können, soll eine prospektive Studie zeigen, die derzeit von uns durchgeführt wird.

Andere Untersuchungen gehen noch einen Schritt weiter und versuchen bereits einen Zusammenhang zwischen psychischen Merkmalen mit Entstehung oder Verlauf organischer Erkrankungen nachzuweisen. Die Ergebnisse erlauben bisher aber noch keine Stellungnahme, ob sich derartige Beziehungen regelhaft finden lassen [Rose, 02b; Rose, 97c; Rose, 00f; Rose, 97b; Kasl, 79]. Unsere Arbeitsgruppe konnte in einer Untersuchung zur Bedeutung der Depression bei M. Crohn kein psychisches Merkmal identifizieren, das die Schubwahrscheinlichkeit vorhersagen half (Publikation VIII ‚Anwendungen‘ S.32ff), während bei der akuten Hepatitis A eine verleugnende Haltung bei Krankheitsbeginn die Entwicklung protrahierter Verläufe eher zu begünstigten schien (Publikation IX ‚Anwendungen‘ S.34ff).

The Network of Psychological Variables in Patients With Diabetes and Their Importance for Quality of Life and Metabolic Control

MATTHIAS ROSE, MD¹
HERBERT FLIEGE, PhD²
MARTIN HILDEBRANDT, MD¹

THEA SCHIROP, MD²
BURGHARD F. KLAPP, MD, PhD¹

OBJECTIVE — The primary goals in treating patients with diabetes are maintaining blood glucose levels as close to normal as possible and making a relatively normal quality of life achievable. Both of these goals are influenced by a multitude of somatic and psychological factors that should be seen as building a complex network. We examined whether a mathematical model can be construed that can depict the relative significance of each factor for achieving these treatment goals.

RESEARCH DESIGN AND METHODS — A total of 625 patients from 32 different treatment facilities were examined (224 type 1 and 401 type 2 diabetic patients) using HbA_{1c} values (high-performance liquid chromatography), number of secondary illnesses, and standardized questionnaires with respect to health-related quality of life (World Health Organization Quality of Life questionnaire), coping behavior (Freiburger Illness-Coping Strategies questionnaire), diabetes-specific knowledge (Test of Diabetes-Specific Knowledge), doctor-patient relationship (Medical Interview Satisfaction Scale), and personality characteristics (Giesen Test and Assessment of Beliefs in Self-Efficacy and Optimism). The analyses were carried out by means of a structural equation model.

RESULTS — The model proved to be valid ($\chi^2 = 88.5$, $df = 76$, $P = 0.16$), showing a sound fit (adjusted goodness of fit [AGFI] = 0.94). It explained 62% of the variance of the quality of life and 5% of the HbA_{1c} values. Subjects characterized by strong beliefs in their self-efficacy and an optimistic outlook on life were more likely to be satisfied with their doctor-patient relationships. They demonstrated more active coping behavior and proved to have a higher quality of life. Active coping behavior was the only psychological variable significant for the HbA_{1c} values.

CONCLUSIONS — It was possible to illustrate the various factors involved and their mutual dependency and significance for the treatment goals. Belief in self-efficacy and active coping behavior appear to have the greatest relevance for achieving the primary treatment goals.

Diabetes Care 25:35–42, 2002

The goals in the treatment of patients with diabetes are to avoid secondary illnesses for as long as possible by establishing optimal blood glucose levels and to maintain the patient's quality of life for as long as possible. Both the regulation of blood glucose levels and the patient's subjective quality of life are influenced by various individual factors, some of which are clearly connected with somatic illness, but few of which are accessible to medical interventions.

Quality of life

It has repeatedly been proven that quality of life is influenced by the type and number of secondary illnesses (1–3) and the frequency of serious metabolic complications that arise (4,5). However, particular personality characteristics play a decisive, mediating role in the quality of life experienced (6–8). We find that depressed subjects generally have a poorer quality of life, independent of the physical illnesses from which they might suffer (9–12). This also applies to patients with diabetes whose personality dispositions appear to be more significant for the quality of life than, for instance, the presence of secondary illnesses (8,13,14). The patient's psychological disposition is, in turn, closely connected to cognitive and emotional aspects of his/her illness-coping strategies, which indirectly affect their health-seeking behavior (15). The patient's subjective assessment that a health-relevant behavior exists ("outcome expectancy") and the belief that he or she is able to carry out this behavior ("self-efficacy expectancy") (15) have been described as predictors for adherence to therapy (16,17) as well as for the present quality of life of patients with diabetes (18). Most studies found a positive connection between active, problem-oriented coping behavior and an improved quality of life (19–22). In the case of adolescents, however, it appears that it can be intermittently useful as well to adopt an attitude of emotion-

From the ¹Medical Clinic and Policlinic Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Charité Humboldt University, Berlin, Germany; and the ²Diabetes Outpatient Clinic, Department of Intensive Care and Nephrology, Charité Humboldt University, Berlin, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Matthias Rose, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Psychosomatik, Charité Campus-Virchow, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. E-mail: rose@charite.de

Received for publication 20 December 2000 and accepted in revised form 10 October 2001.

Abbreviations: AGFI, adjusted goodness of fit; DWT-I-K, Test of Diabetes-Specific Knowledge; FKV-lis, Freiburger Illness-Coping Strategies questionnaire; GTS, Giesen Test; HRQL, health-related quality of life; MISS, Medical Interview Satisfaction Scale; RMSEA, root mean square error of approximation; SWOP, Assessment of Beliefs in Self-Efficacy and Optimism; WHOQOL-Bref, World Health Organization Quality of Life questionnaire.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Systeme International (SI) units and conversion factors for many substances.

Publikation V – Anwendungen

Rose, M., Fliege, H., Hildebrandt, M., Schirop, T., & Klapp, B. F. (2002b). The Network of Psychological Variables in Patients with Diabetes and their Importance for Quality of Life and Metabolic Control. Diabetes Care, 25, 35-42.

*[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form widergegeben.
Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]*

Determinants of the Quality of Life of Patients With Diabetes Under Intensified Insulin Therapy

MATTHIAS ROSE, MD
URSULA BURKERT, PhD
GUDRUN SCHOLLER, MD

THEA SCHIROR, MD
GERHARD DANZER, MD, PhD
BURGHARD F. KLAPP, MD

OBJECTIVE—The concept of quality of life (QOL) is understood as a multidimensional construct made up of physiological, psychological, and social aspects, but their particular weightings for the global QOL are rarely investigated. We examined 1) the general QOL of patients with diabetes, 2) the significance of the individual QOL aspects for the overall assessment of QOL, and 3) the modulating function of coping mechanism and particular personality traits.

RESEARCH DESIGN AND METHODS—A total of 116 diabetes patients under intensified insulin therapy were studied, as were 107 patients with inflammatory bowel disease, 66 patients with chronic hepatitis C, and 229 students who served as control subjects. The examination was based on eight standardized QOL and personality questionnaires (354 items) and assessed by means of linear structural regression models (AMOS 3.0).

RESULTS—The QOL of diabetes patients appears to be higher than the QOL of other chronically ill patients. Social, psychological, and physical aspects contribute to the overall QOL, although physical complaints receive a comparatively low weighting. Coping behavior and particular personality traits covary with all QOL aspects, giving these variables greater significance for the QOL than the existence of secondary illnesses.

CONCLUSIONS—The hypothesis that the various factors involved in the multidimensional construct QOL receive different weightings was confirmed, making a simple summary score for the general QOL appear unjustifiable. In addition, all aspects that are commonly understood as parameters of QOL are influenced by external factors, such as coping behavior, based on individual personality characteristics.

Diabetes Care 21:1876–1885, 1998

Prolonging life or improving particular bodily functions have been the traditional goals of medical treatment, yet in spite of the enormous progress being made, these goals are increasingly seen as reductionistic by society as well as the medical community, particularly in the case of

chronic illnesses such as diabetes. Even the area of research is being confronted with demands to relate somatic improvements to the more general "quality of life" of patients (1). The difficulty herein arises out of the need to satisfactorily operationalize the concept of quality of life (QOL). There

is, on the one hand, general agreement that physical and psychological well-being, level of independence, and social integration contribute in an essential way to the QOL of the individual (2), thereby making multidimensional measurements of QOL necessary (3,4). However, the weighting of individual aspects in particular cases or in specific illness situations is largely unclear. For pragmatic reasons, simple summary scores are often made, but from a methodological perspective, only knowledge of the weighting of the individual aspects allows for a meaningful aggregation of data in the form of an overall index. This, then, is a prerequisite for research that investigates, for example, whether one treatment is superior to another in terms of QOL or so-called "quality-adjusted life years" (5,6).

In the case of diabetes, it is well known that most of the aforementioned individual aspects of QOL are in some way impaired as a result of the chronic illness, whereby much significance is attributed to the existence of secondary illnesses as they affect areas relevant to QOL. In particular, retinopathy and nephropathy, in addition to physical complaints, are most often associated with serious states of depressive anxiety (7–10), although these states can be mitigated to a large extent through positive social integration (9). Furthermore, frequent metabolic disorders diminish the QOL in physical as well as social aspects (8), whereas, analogously, good blood glucose control is connected with less anxiety and depression and greater self-confidence (11–14). The ideographic results of the Diabetes Control and Complications Trial can be interpreted as also demonstrating that a patient's sense of well-being resulting from an increased sense of self-determinacy or self-control in intensified conventional insulin therapy (ICT) groups can compensate for the burden of frequent blood glucose testing (15,16). However, even in this research and in other large studies (17), the concept of QOL has been understood only descriptively. Therefore, the published results offer a good overview of the restrictions in individual aspects of experience of diabetic patients, but they do not offer infor-

From the Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy (M.R., G.S., G.D., B.F.K.) and the Diabetes Outpatient Clinic (T.S.), the Department of Intensive Care and Nephrology, Medical Clinic and Polyclinic, Charité Campus-Virchow, Humboldt University, Berlin; and the Department of Medical Psychotherapy (U.B.), Medical Clinic 1, Friedrich Schiller University, Jena, Germany.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Matthias Rose, Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Medical Clinic and Polyclinic, Charité Campus-Virchow, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. E-mail: rose@charite.de.

Received for publication 13 March 1998 and accepted in revised form 23 July 1998.

Abbreviations: ACSA, Anamnestic Comparative Self Assessment; AGFI, adjusted goodness of fit index; BMQ, Berlin Mood Questionnaire; DLF, Daily Living Functioning; FCQ, Freiburg Coping Questionnaire; GCQ, Giessen Complaint Questionnaire; GT, Giessen Test; ICT, intensified conventional insulin therapy; ISI, Life Satisfaction Inventory; QOL, quality of life; SOSU, Questionnaire Social Support.

A table elsewhere in this issue shows conventional and Systeme International (SI) units and conversion factors for many substances.

Publikation VI – Anwendungen

Rose, M., Burkert, U., Scholler, G., Schiop, T., Danzer, G., & Klapp, B. F. (1998). Determinants of the quality of life of patients with diabetes under intensified insulin therapy. Diabetes Care, 21, 1876-1885.]

*[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form widergegeben.
Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]*

Stress and immune mediators in miscarriage

P.C.Arck^{1,3}, M.Rose¹, K.Hertwig², E.Hagen¹, M.Hildebrandt¹ and B.F.Klapp¹

Charité, Campus Virchow, ¹Department of Internal Medicine and ²Department of Obstetrics, Humboldt University, Berlin, Germany

³To whom correspondence should be addressed at: Charité, Campus Virchow Klinik, Biomedizinisches Forschungszentrum, Raum 2.0549, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. E-mail: petra.arck@charite.de

BACKGROUND: Stress is thought to be abortogenic and psycho-neuro-immunological pathways have been suggested to be involved in triggering miscarriages. From experiments in pregnant mice exposed to stress some insights into the underlying mechanisms have been gained, delineating immunological imbalances as a cause of pregnancy failure. In order to test the validity of the conclusions drawn from murine experiments and the role of stress in human pregnancy loss, the following study was performed. **METHODS:** We used an established perceived stress questionnaire and measured the stress score of women with a confirmed diagnosis of first trimester spontaneous abortion ($n = 94$). Decidual tissue was investigated by immunohistochemistry and in-situ hybridization to detect the presence and distribution of immunocompetent decidual cells [CD56⁺ natural killer (NK) cells, CD8⁺ and CD3⁺ T cells, tryptase⁺ mast cells (MCT⁺) and tumour necrosis factor (TNF)- α ⁺ cells]. The patient cohort was divided into women experiencing low or high levels of stress. **RESULTS:** In the decidua of women with high stress scores we observed significantly higher numbers of MCT⁺, CD8⁺ T cells and TNF- α ⁺ cells per mm² tissue ($P \leq 0.05$). No significant differences between individuals with lower or higher stress scores could be observed with respect to decidual CD56⁺ NK and CD3⁺ T cells. **CONCLUSIONS:** Using a questionnaire to score perceived stress in humans may be a valid approach to assess non-biased stress scores. Stress-triggered abortion in humans, identified by a questionnaire, can be linked to immunological imbalances.

Key words: abortion/immunohistochemistry/NK cells/T cells/TNF- α

Introduction

First trimester spontaneous abortion is the most common adverse reproductive outcome. Generally the causes of spontaneous early pregnancy loss are classified as genetic, endocrinologic, anatomic, immunologic and microbiologic (Stray Pedersen and Stray Pedersen, 1984; Klentzeris *et al.*, 1994; Christiansen, 1996). Additionally, the majority of work has focused on potential autoimmune and alloimmune causes (Clark *et al.*, 1999a; King, 2000). Studies relating pregnancy health or loss to social/environmental factors such as stress have recently been performed (O'Hare and Creed, 1995; Neugebauer *et al.*, 1996; Wergerland and Strand, 1998; Wasser, 1999). For the past two decades, experimental contributions have focused on the effect of stress on immune functions in humans and animals, revealing a bidirectional communication between stress and the immune network which might explain how stress affects immunity (Cohen *et al.*, 2001).

Based on the mechanisms identified on stress-immune interactions by our group and others, we investigated psycho-neuro-immunological imbalances as a cause of human miscarriages, analysing decidual tissue of stress-scored miscarriage patients for the presence and distribution pattern of immunocompetent cells and mediators, such as CD3⁺ and CD8⁺ T cells, CD56⁺ NK cells, mast cells and tumour necrosis factor- α (TNF- α),

all of which have been reported to contribute to pregnancy maintenance or failure (Arck *et al.*, 1995; Lea *et al.*, 1997; Kodama *et al.*, 1998; Vassiliadou and Bulmer, 1998; Clifford *et al.*, 1999; Marx *et al.*, 1999a; Quenby *et al.*, 1999) using immunohistochemical staining and in-situ hybridization. Since a well-balanced immunological environment with low levels of inflammatory Th1 cytokines and high levels of anti-inflammatory Th2 cytokines is mandatory for the maintenance of pregnancy (Lim *et al.*, 1996), our goal was to identify immunological alterations hinting at Th1/Th2 cytokine imbalances in the decidua and to correlate these changes with perceived psychosocial stress in humans.

Materials and methods

Subjects

All miscarriage patients ($n = 94$) admitted to the Department of Gynaecology at Charité, were investigated by physical examination and ultrasound. Conditions that provided an obvious reason for the miscarriage, such as uterine abnormalities, infections, or pre-existing medical diseases were excluded from the study. To retrieve enough tissue for the immunological assessment, curettage material exclusively obtained from patients with spontaneous abortion with no vaginal bleeding was used, the diagnosis of abortion was based on transvaginal ultrasound, decreasing β HCG concentrations and absence

Publikation VII – Anwendungen

Arck, P. C., Rose, M., Hertwig, K., Hagen, E., Hildebrandt, M., & Klapp, B. F. (2001). Stress and immune mediators in miscarriage. Hum.Reprod., 16, 1505-1511.

*[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form wiedergegeben.
Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]*

T-Cell Immune Parameters and Depression in Patients With Crohn's Disease

Matthias Rose, M.D., Martin Hildebrandt, M.D., Herbert Fliege, Ph.D.,
Simone Seibold, M.D., Hubert Mönnikes, M.D., Ph.D., and
Burghard F. Klapp, M.D.

Abstract

Goals: The causes of Crohn's disease (CD) are still considered to be unknown. It is likely that an immune defect leads to an increase in T helper 1 (Th1) cytokine responses, which may then contribute to the characteristic morphologic changes. Increased values in distinct immune activation parameters connected with a Th1 immune response have also been found in patients who are depressed. Because various clinical observations have asserted that a depressive disposition may have some connection with the development of CD, we examined whether a relationship exists between T-cell activation parameters and depressive personality characteristics in patients with CD. **Study:** Seventy-one patients (62% women; age, 38 ± 13 years) with CD (23 with CD Activity Index [CDAI] >150 and 48 with CDAI ≤ 150) were included in this study. Sixty patients were re-examined after 4.4 ± 1.8 months. The T cell parameters CD2, CD3, CD26, CD28, and CD95 and the activity of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) in serum were examined in the peripheral blood. The patient's subjective health status was assessed by means of a standardized psychometric instrument (Short-form Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [SIBDQ]). The presence of various characteristics indicative of a depressed mood was also assessed (Center of Epidemiological Studies-Depression Scale, Berliner Stimmungsfragebogen), as well as indicators of a personality disposed to depression (Giessestest) and a depressive illness coping strategy (Freiburger Krankheitsverarbeitungs-Fragebogen), all using the above-mentioned standardized instruments. **Results:** The immune parameters connected with the activation of Th1 (CD25+, CD25+/CD26+) are increased in patients, depending on the stage of illness. In addition, DPP IV activity was significantly lower in patients with an active disease, as was their subjective health status (SIBDQ). A connection with an indicator of mental depression could not be found. **Conclusion:** The observed changes in immune parameters support the idea that morphologic changes could be connected with an increased Th1 response and that DPP IV activity could play an immunomodulatory role. A relationship between the measured immune parameters and individual characteristics of depression could not be found.

Key Words: IBD—Immune system—Depression—DPP IV—CD26.

The causes of the chronic inflammatory bowel diseases (IBDs), Crohn's disease, and colitis ulcerosa are still considered to be unknown. The etiology or the causes of renewed attacks continue to be discussed on somatic, as well as psycho-social, levels.

Nevertheless, it has become evident that an immune defect may be the dominant factor in the pathogenesis of IBD. Two broad patterns of immune alterations leading to IBD-like immunologic features and histopathologic lesions have been proposed, although they appear contradictory: Inflammatory reactions initiated by interleukin-12 (IL-12)-driven processes that result in the emergence of T helper 1 (Th1) T cells that produce a characteristic pattern of cytokines, such as gamma-interferon and tumor necrosis factor-alpha is proposed on the one hand, and inflammatory processes initiated by an IL-4-driven, Th2 T-cell response on the other. A possible conclusion from the studies presented to date is that various, apparently contradictory immune alterations may ultimately contribute to a final common pathway of effector mechanisms, a concept proposed by Strober et al.¹ that still retains the possibility of IBD emerging from distinct entities of altered immune responses. These entities are corroborated by murine models with targeted deletions of genes involved in immune functions. These, in turn, have resulted in histopathologic patterns of mucosal inflammation that resemble either transmural bowel inflammation known to occur in Crohn's disease or patterns of superficial inflammation that resemble ulcerative colitis. Based on these findings, a Th1 inflammatory response involving excessive gamma-interferon production and stimulation of macrophages appears to induce a transmural Crohn-like inflammatory reaction, whereas a Th2 cytokine profile induces an ulcerative colitis-like inflammation with excessive production of IL-4.¹

Dipeptidyl peptidase IV (DPP IV, CD26), a serine-type protease that preferentially cleaves N-terminal dipeptides from polypeptides that contain proline or alanine as the penultimate amino acid, has been shown to modulate these immune responses.² By virtue of its enzymatic activity, DPP IV is capable of expanding a T-cell proliferative response in vitro.³ Cross-linking of CD26, i.e., membrane-bound DPP IV, with either CD2 or CD3 induces T cell activation and IL-2 production in vitro.³

Submitted January 31, 2001. Accepted July 16, 2001.

From the Department of Internal Medicine, Division of Psychosomatics and Psychotherapy (M.R., M.H., H.F., S.S., B.F.K.), and the Division of Gastroenterology (H.M.), Charité, Campus Virchow Humboldt University Berlin, Berlin, Germany.

Address correspondence to Dr. Matthias Rose, Medical Clinic-Psychosomatics and Psychotherapy, Charité-Campus Virchow, Humboldt University Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany. E-mail: rose@charite.de

Publikation VIII – Anwendungen

Rose, M., Hildebrandt, M., Fliege, H., Seibold, S., Moennikes, H., & Klapp, B. F. (2002a).
T-cell Immune Parameters and Depression in Patients with Crohn's Disease.
J Clin.Gastroenterol, 34, 40-48.

*[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form widergegeben.
Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]*



Patients' expressions of complaints as a predictor of the course of acute hepatitis A

Matthias Rose^{a,*}, Gudrun Scholler^a, Achim Jörres^b, Gerhard Danzer^a, Burghard F. Klapp^a

^aDepartment of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Medical Clinic and Polyclinic, Charité, Campus Virchow, Humboldt University, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

^bDepartment of Nephrology and Intensive Care, Medical Clinic and Polyclinic, Charité, Campus Virchow, Humboldt University, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany

Received 23 September 1998; accepted 5 August 1999

Abstract

Objective: Physical complaints, emotional states, liver, and immune parameters were investigated as possible indicators of the course of hepatitis A. **Methods:** Forty-seven patients with hepatitis A were studied by means of the Giessen-Complaint-Inventory (GIB) and the Berlin Mood Questionnaire (BSF), as well as by taking into account their typical liver parameters and the following immune parameters: α -Interferon (α IFN), soluble Interleukin 2 receptor (sIL-2R), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra), and Immunoglobulin M or G (IgM, IgG). Two hundred twenty-nine medical students and a representative German sample ($n = 1557$, Braehler et al.) served as controls. **Results:** We found that the initial degree of change in permeability of

the liver cells, complaints about abdominal symptoms, and extent of depressive mood were able to predict the length of hospital stay. Patients with the initial, more pronounced liver damage, as well as patients who articulated less subjective impairment proved to have a longer course of illness. Those patients who needed a significantly longer time for recovery report, at admission, very few complaints—fewer than even the normal population. We were not, however, able to demonstrate a significant difference in the investigated immune parameters. **Conclusion:** A certain denial tendency seems to be harmful with respect to the recovery process and the immunological competence in the course of hepatitis A. © 2000 Elsevier Science Inc. All rights reserved.

Keywords: Hepatitis A; Psychoneuroimmunology; Biopsychosocial research; Emotional disclosure; Coping

Introduction

Although viral hepatitis A is one of the most common infectious diseases worldwide, it is not fully understood why the course of this disease should vary to such an extent [1]. Given the fact that the immune system is almost entirely responsible for the elimination of viruses, and also, for the course of an illness, it is understandable that somatic-oriented efforts have concentrated on finding the relevant immunological markers. From an immunological viewpoint, great pathogenic significance is ascribed *inter alia* to the mediator interferon- α , which not only has immune-modulating functions [2], but also direct *antiviral* functions [3], and is used effectively in the treatment of chronic hepatitis B or C [4]. Interleukin-2 (IL-2) or its indirect measurement, soluble IL-2 receptor [5], is also known to be an essential indica-

tor of the immune response; that is, it mirrors the activity of the T cell (TH-2), whose role in the coordination of cellular defenses is decisive in hepatitis [6,7]. According to some investigators, the extent of initial liver damage or, more specifically, the level of the initial bilirubin [8,9], can serve as an indirect indicator of the quality of the immune response, although some see a high level of bilirubin as a more positive predictor [9], others as a more negative predictor [8].

Biomedical investigations have not yet led to any definitive models for the variety of courses the illness can take. If one incorporates ideas from psychoneuroimmunological research [10–12], it can be expected that here, too, the process is determined by a multitude of factors, and that its analysis requires a number of different perspectives, even where the illness so clearly arises from an infectious disease. Acute viral hepatitis A is particularly well suited to the kind of “biopsychosocial” research recommended by Engel [13]. Given that the virus is neither treated medically nor displays any cyto-

* Corresponding author. Tel: +49-30-450-53773; fax: +49-30-450-53995.

E-mail address: rose@charite.de (M. Rose).

Publikation IX – Anwendungen

Rose, M., Scholler, G., Joerres, A., Danzer, G., & Klapp, B. F. (2000). Patients' expression of complaint as a predictor of the course of acute hepatitis A. J Psychosom Res, 48, 107-113.

[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form widergegeben. Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]

5 Grenzen

5.1 Objektive Messungen subjektiver Merkmale

Die moderne Medizin ist im Unterschied zur antiken und mittelalterlichen Medizin vor allem durch die Einführung einer ‚empirischen Methodik‘ gekennzeichnet. D.h. an die Stelle der individuell gewachsenen Erfahrung einzelner Experten sind heute die gesammelten Ergebnisse weltweiter Studien getreten, die dem behandelnden Arzt bei seiner Entscheidungsfindung zur Seite stehen – eine Entwicklung, die in der so genannten ‚Evidence based medicine‘ besonders akzentuiert zum Ausdruck kommt [Evidence-Based Medicine Working Group, 92].

Dabei scheint nahe zu liegen, dass somatische Größen wie Körpertemperatur, Blutparameter, Tumorgroße etc. für empirische Messmethoden besonders geeignet sind. Wie der Geschichtsmediziner Hess am Beispiel der Körperwärme jedoch zeigt, wurden auch diese Größen keineswegs immer als ‚quantitative‘ Größen verstanden [Hess, 00].

Nachdem in der Antike und im Mittelalter ausschließlich die Qualität des Merkmals ‚Körperwärme‘ von Interesse für Diagnostik und Therapie war, begann man in der Renaissance zwischen der Qualität ‚Warmheit‘ (caliditas) und der Quantität ‚Wärme‘ (calidum nativum) zu unterscheiden. Noch Ende des 18. Jahrhunderts nimmt der Internist Sprengel diese Unterscheidung vor, wenn er schreibt: *„Er habe die empfindbare Wärme beobachtet ... nicht die eingepflanzte Wärme“* [Kaiser, 82]. Erst Mitte des 19. Jahrhunderts kann sich mit der Messung der ‚Körpertemperatur‘ der quantitative Aspekt des Merkmals Körperwärme gegenüber dessen beschreibbaren Qualitäten durchsetzen². 1868

² Folgt man der Beschreibung von Thomas Mann, so war die Reaktion der Patienten auf die damit einhergehende ‚Objektivierung‘ des Krankheitsverständnisses insgesamt keineswegs euphorisch. Im Zaubenberg (1920) lässt er die Oberin von Mylendonk auf die Äußerung Hans Castorps, dass er sich erkältet fühle, antworten: *„Messen Sie sich überhaupt nie ?“* *‘Doch, Frau Oberin. Wenn ich Fieber habe.’* *‚Menschenskind, man mißt sich in erster Linie, um zu sehen, ob man Fieber hat. Und jetzt haben Sie Ihrer Meinung keins ?‘“*

Etwas später Hans Castorp bei der Betrachtung des Thermometers: *„Er ward nicht unmittelbar klug aus seiner Angabe, der Glanz des Quecksilbers fiel mit dem Lichtreflex des flachrunden Glasmantels zusammen, die Säule schien bald ganz hoch oben zu stehen, bald überhaupt nicht vorhanden zu sein, er führte das Instrument nahe vor Augen, drehte es hin und her und erkannte nichts. Endlich, nach einer glücklichen Wendung, wurde das Bild ihm deutlich, er hielt es fest und bearbeitete es hastig mit dem Verstande. In der Tat, Mercurius hatte sich*

formuliert der Arzt Carl August Wunderlich den heute lapidar klingenden Satz: *„Nicht jeder ist gesund, welcher eine normale Temperatur hat, aber jeder ist krank, dessen Temperatur nach auf- oder abwärts die Grenzen der Norm überschreitet“* [Wunderlich, 68]. Damit wird nicht nur auf die zuvor interessierenden qualitativen Aspekte des Merkmals ‚Körperwärme‘ verzichtet, sondern es knüpft sich auch das neue Bemühen daran, ‚Krankheit‘ und ‚Gesundheit‘ allgemeingültig zu definieren.

Wie für das Merkmal ‚Körperwärme‘ findet sich erst recht für den komplexen Begriff der ‚Gesundheit‘ eine Debatte, ob eine allgemeine Definition möglich oder ob dieses Konstrukt ausschließlich *individuell* und *qualitativ* beschreibbar ist. 1882 hebt der Philosoph Friedrich Nietzsche noch den prinzipiell selbstschöpferischen Charakter seiner Auffassung von ‚Gesundheit‘ hervor: *„Denn eine Gesundheit an sich gibt es nicht, und alle Versuche, ein Ding derart zu definieren, sind kläglich mißraten. Es kommt auf dein Ziel, deinen Horizont, deine Kräfte, deine Antriebe, deine Irrtümer und namentlich auf die Ideale und Phantasmen deiner Seele an, um zu bestimmen, was selbst für deinen Leib Gesundheit zu bedeuten habe.“* [Nietzsche, 86]. Bekanntermaßen setzt sich im 20. Jahrhundert weitestgehend das naturwissenschaftliche Verständnis von Krankheit und Gesundheit mit großem Erfolg für die Biowissenschaften durch. Die Diskussion ist sicher noch nicht abgeschlossen [Franke, 93; Greiner, 98], aber ganz gleich ob man einen reduktionistischen Ansatz von Gesundheit als ‚Abwesenheit von Krankheit‘ oder die 1948 von der WHO vorgelegte sehr umfassende Definition heranzieht, nahezu allen heute gebräuchlichen Ansätzen liegt das Bemühen um eine *allgemeine* Gültigkeit zugrunde [Danzer, 02].

Wie für den Begriff der ‚Gesundheit‘ finden sich heute ähnliche Überlegungen für den eng assoziierten Begriff der ‚gesundheitsbezogenen Lebensqualität‘. Der Standpunkt einer rein individuellen Bestimmbarkeit mag auch für den Lebensqualitätsbegriff intuitiv näher liegen. Folgte man dieser Auffassung, hieße dies jedoch letzthin in Frage zu stellen, ob subjektive, patientenbezogene Merkmale überhaupt in der empirischen Forschung Beachtung finden können. Dies entspräche weder dem eingangs skizzierten Bedarf, ‚Lebensqualität‘ als Behandlungsziel messbar zu machen, noch dem Interesse der Patienten, das Behandlungsziel ‚Lebensqualität‘ auch in der wissenschaftlichen Medizin verankert zu sehen. Stattdessen gehen wir heute davon aus, dass bei allen Unterschieden zwischen den subjektiven Definitionen der Einzelnen ein hinreichend großer Anteil des Begriffes von allen Individuen gleich verstanden wird, so dass die empirische Erfassung

ausgedehnt, er hatte sich stark ausgedehnt, die Säule war ziemlich hoch gestiegen, sie stand mehrere Zehntelstriche über der Grenze normaler Blutwärme. Hans Castorp hatte 37,6.“ [Mann, 90]

dieses Teiles der Lebensqualität gerechtfertigt ist [Romney, 96]. Wie in der Renaissance für die Körperwärme unterscheiden wir daher heute möglichst präzise zwischen der ‚Lebensqualität‘ im ursprünglichen Wortsinn, die als qualitatives Merkmal nur in ihrer für das Individuum charakteristischen Eigenart beschrieben werden kann, und der ‚Lebensqualität‘, wie wir sie als ‚gesundheitsbezogene‘ oder ‚erkrankungsbezogene Lebensqualität‘ allgemeingültig operationalisieren.

Dabei ist sicher nachteilig, dass für die empirische Operationalisierung der Begriff ‚Lebensqualität (Quality of Life)‘ beibehalten wurde, obgleich eine *quantitative* Messung erfolgt. Dies gibt oft zu dem eingangs erwähnten Missverständnis Anlass, dass die Messung dieses ‚subjektiven‘ Maßes bereits das ‚Subjektbezogene‘ im Sinne des Besonderen des Einzelnen erfasse. Das ‚Subjekt‘ als ‚Individuum‘, wie V.v. Weizsäcker dies forderte [Weizsäcker, 86], hat hiermit noch keinen Wiedereinzug in die Medizin gefunden.

Das zweite Missverständnis trifft die Lebensqualitätsmessung in gleichem Maße, wie alle anderen Messungen in der Medizin. So ist jeder ‚Messung‘ die Orientierung an einer Norm inhärent. Diese wird in der Medizin meist als Durchschnittswert eines Parameters in der Normalbevölkerung ermittelt. Dabei wird das ‚Gesunde‘ meist mit dem ‚Normalen‘ gleichgesetzt und entsprechend das ‚Pathologische‘ als das von der Norm abweichende verstanden [Danzer, 02]. Damit scheint zugleich *allgemeingültig* definiert, wonach zu streben ist. Tatsächlich stellen die messbaren Parameter aber nur einen Teil dessen dar, was im Einzelfall das Therapieziel darstellt – und was allgemein gilt, muss nicht im Einzelfall gelten. Die Bereitstellung von Normwerten enthebt Arzt und Patient also nicht der Aufgabe, Einvernehmen darüber zu erzielen, welche Ziele die Therapie im speziellen Fall tatsächlich haben soll (s. Publikation X ‚Grenzen‘ S.42).

5.2 *Quality Adjusted Life Years*

Ein Ansatz der Lebensqualitätsforschung besteht darin, die Lebensqualitätsdaten mit Daten der Überlebenszeit in Verbindung zu bringen. Der Gedanke stammt ursprünglich aus der Kardiologie [Tofler, 70], hat in der Onkologie jedoch das größte Interesse gefunden. Durch chemotherapeutische Behandlungen kann oft auch bei infauster Prognose noch eine Lebensverlängerung erreicht werden, die in manchen Fällen aber nur wenige Monate beträgt. Da insbesondere vor Einführung der modernen Antiemetika die subjektive Beeinträchtigung durch die Therapie erheblich war und oft auch heute noch eine onkologische Behandlung längere Aufenthalte in einer Klinik erfordert, liegt es nahe

zu fragen, ob die Therapie ‚insgesamt‘, d.h. unter Einbeziehung der therapiebedingten Einschränkungen, in den letzten Lebensmonaten ‚lohnt‘.

Als Versuch einer objektivierenden Einschätzung wurde das Maß der so genannten ‚Quality adjusted life years‘ (QALY) eingeführt. Die Lebensqualität wird hierfür mit einem Maß zwischen 0 (Tod) und 1 (vollständige Gesundheit) gewertet (s. o.) und mit der durchschnittlich zu erwartenden Lebenserwartung multipliziert. So wären bei einer Tumorerkrankung, die ohne Therapie eine mittlere Lebenserwartung von $\frac{1}{2}$ Jahr hat, mit einer verbleibenden Lebensqualität von 0,5 ohne Therapie entsprechend 0,25 QALY's zu erwarten. Würde mit der Intervention die mittlere Lebenserwartung auf $\frac{3}{4}$ Jahre steigen mit einer durch die Therapie weiter reduzierten Lebensqualität von 0,3, so würde man mit der Intervention 0,23 QALY's erwarten, d.h. aus dieser empirischen Sicht wäre von der Therapie eher abzuraten.

So alltäglich das beschriebene Problem anmutet und so selbstverständlich das Bemühen ist, dem Patienten das für ihn Bestmögliche empfehlen zu wollen, so realitätsfern erscheint die wissenschaftliche Operationalisierung. Dies mag durch den Umstand begründet sein, dass jedwede empirische Erfassung eine Aussage über den Durchschnitt und eine Orientierung an der Norm erfordert. So ist angesichts des nahenden Todes kaum denkbar, dass ein Hinweis des Arztes, dass die Therapie eine Verschlechterung um 0,02 QALY's erwarten lässt, von Relevanz für die Entscheidung des Patienten sein könnte. So mag dem einen die Chance auf eine vielleicht geringe Lebensverlängerung als sehr wertvoll erscheinen, der andere mag jede weitere Zeit im Krankenhaus als verschenkt empfinden.

Warum dennoch, gerade in diesem Fall, um einen gemeinsamen Nenner gerungen wird, der für alle Patienten gilt, hat verschiedene Gründe: Nahe liegend ist natürlich die weit bessere Kommunizierbarkeit, wenn eine anerkannte Definition eines Begriffes und eine empirische Bestimmungsmethode gefunden werden. Die ‚objektive‘ Messung bietet in diesem Falle aber noch mehr. Während ohne sie der einzelne Arzt mit dem Patienten das weitere Vorgehen aushandeln und verantworten muss, entsteht mit der *allgemeingültigen* Messung eine dritte Instanz, der zumindest ein Teil der Verantwortung zugeordnet werden kann³. Gerade in der Onkologie hat der objektive Befund (etwa das

³ Dieselben Gründe machten einen empirischen Zugang bereits für die Medizin im 19. Jahrhundert attraktiv: *„Die positive Objektivität war frei aller religiösen, politischen und ideologischen Tendenzen, was den statistischen Durchschnitt wiederum zum ‚Maaßstaab‘ der Gesellschaft erhob, selbst in moralischen Dingen. [...] In diesem Raum konnte sich jene Kultur der Objektivität entfalten, die versprach, durch ihre Messungen*

Vorhandensein eines definierten Anteils von Zellen mit bestimmten Zelloberflächenmarkern) heute schon zur Folge, dass nicht nur eine Erkrankung festgestellt werden kann, sondern dass mit dem Vorliegen einer bestimmten Erkrankung auch eine *standardisierte* Therapie verknüpft ist, die keine weitere individuelle Entscheidung erfordert. So erscheint der Wunsch naheliegend, in diesen Prozess das subjektive Wohlbefinden miteinbeziehen zu wollen.

Mit der Orientierung an der Empirie mindert sich aber nicht nur die persönliche Verantwortung, sondern auch der Einfluss einzelner Autoritäten. So schreibt die Working Group Evidence Based Medicine heute dem Expertenurteil explizit die niedrigste Beweiskraft zu. Vergegenwärtigt man sich jedoch die Begrenztheit der Operationalisierungen vieler Merkmale, so wird deutlich, wie stark die Methodik des Erkenntnisgewinnes auch die Art der Erkenntnis prägt. Dabei ist vielleicht bei der Messung der ‚Lebensqualität‘ noch am stärksten zu spüren, welcher Verlust mit der Reduktion auf wenige *allgemeingültige* Merkmale verbunden sein kann.

5.3 Gesundheitsökonomie

Vor allem Gesundheitsökonominnen haben die Forschungsergebnisse dieser letztgenannten Facette der Lebensqualitätsforschung bereitwillig aufgegriffen. Auch hier ist die Problemstellung naheliegend und allgegenwärtig: Mit den enormen Fortschritten der Medizin stehen wir selbst in den industrialisierten Nationen immer öfter vor der Frage, wie die begrenzten Ressourcen verteilt werden sollen („Ressourcenallokation“). Im Einzelfall bedeutet dies, dass bereits heute Mediziner implizit und gelegentlich auch explizit Entscheidungen treffen müssen, die nicht mehr allein auf die optimale Therapie für den individuellen Patienten zielen, sondern über die Verteilung der finanziellen Mittel oder Organe *zwischen* verschiedenen Patienten zu entscheiden haben. Hierfür eine wissenschaftlich begründete Hilfestellung anzustreben, ist folgerichtig.

In der gesundheitsökonomischen Terminologie heißt dies, dass die Mittel so vergeben werden sollten, dass es zu einer Maximierung des ‚Allgemeinwohls‘ kommt. Verstehen wir Letzteres als Summe aller ‚Lebenszeit in größtmöglicher Zufriedenheit‘, würde das weitgehend der Definition der ‚Quality Adjusted Life Years‘ entsprechen, aufsummiert für die Gesamtgesellschaft und bezogen auf die aufgewandten Kosten.

einen verbindlichen Maßstab namens ‚Normalität‘ bereitzustellen, vor dem alle gleich sind, weil alle vergleichbar werden.“ [Hess, 00].

Für diejenigen, die dem schnell zustimmen, haben Singer et al. (1995) ein Szenario der Konsequenzen einer derartigen Handlungsmaxime entworfen, das Mitte der 90-er Jahre erhebliche Empörung auslöste. So wäre die Quintessenz einer derartigen Operationalisierung, dass bei einer Entscheidung wer von zwei gleichaltrigen Personen ein lebensrettendes Organ erhalten soll, immer der primär Gesundere bevorzugt würde, da bei diesem der Nettoeffekt an ‚Lebensjahren in größtmöglicher Zufriedenheit‘ größer und die Maßnahme damit kosteneffizienter ist. Ein querschnittgelähmter Patient hätte z.B. kaum eine Chance auf eine Transplantation⁴ [Singer, 95].

Harris (1995, 1997) nahm dieses Beispiel auf und argumentierte demgegenüber, dass eine gesellschaftliche Entscheidung darüber, wer transplantiert werden soll oder nicht, immer auch einbeziehen würde, welche Belastungen in der Biografie bereits aufgetreten sind, so dass es seines Erachtens gesellschaftlich sogar höhere Akzeptanz haben könnte, einen bereits schwer Vorerkrankten zu transplantieren [Harris, 87; Harris, 95]. Er unterscheidet sich damit von Singer durch die Einbeziehung der Beobachter und Entscheidungsträger. Eine Konsequenz für die empirische Forschung wäre, das *moralische Empfinden der Beobachter* bzw. dessen Bedeutung für deren Lebensqualität in die Berechnung der QALY's einzubeziehen. Eine reale Anwendung wird so jedoch nahezu unmöglich.

Diese ethischen Überlegungen haben bisher wenig mit der Behandlungsrealität zu tun. Dennoch verweist diese an Popularität gewinnende Forschungsrichtung auf das Bedürfnis, die seit Alters her bestehenden philosophischen Fragen zum Spannungsfeld zwischen Subjekt und Gesellschaft zum Gegenstand empirischer Forschungen zu machen. Die Operationalisierung subjektiver Merkmale wird zu nutzen versucht, Subjekte vergleichbar zu machen – ein Versuch der meines Erachtens scheitern muss.

⁴ Singer et al. 1995 geben für ihre Überlegungen folgendes Beispiel an: Die gleichaltrigen Freundinnen Michelle und Nina haben gemeinsam einen Autounfall. Michelle ist danach querschnittsgelähmt, ihre Lebensqualität ist hierdurch auf 0,5 reduziert. Nina trägt von dem Autounfall nur leichte Narben davon, ihre Lebensqualität ist in Folge 0,95. Beide erkranken an einer Kardiomyopathie. Mit einer Herztransplantation hätten beide noch eine qualitativ nicht weiter eingeschränkte Lebenserwartung von 40 Jahren. Die Transplantation koste 100.000 \$.

Bezogen auf ein Quality Adjusted Life Year würden die Kosten für Michelle 5000 \$ / QALY betragen (100.000 \$ / (0,5x40) QALY), für Nina nur 2632 \$ / QALY (100.000 \$ / (0,95x40) QALY). Falls nur ein Herz zur Verfügung stünde, folgt aus diesen Überlegungen, dass die querschnittsgelähmte Michelle nicht zu transplantieren wäre, da der volkswirtschaftliche Gewinn an QALY's fast das doppelte kosten würde als bei der ohne Herzerkrankung nahezu gesunden Nina.

Reprinted from JOURNAL OF MEDICAL ETHICS, February 2002, Vol 28, No 1, p 17-19

ORIGINAL ARTICLE

On the theory of individual health

G Danzer, M Rose, M Walter, B F Klapp

J Med Ethics 2002;28:17-19

See end of article for authors' affiliations

Correspondence to: PD Dr med Dr phil G Danzer; gerhard.danzer@charite.de

Revised version received 7 June 2001
Accepted for publication 26 September 2001

On top of elaborate methods and approaches in research, diagnostics, and therapy, medicine is in need of a theory of its own thought and action; without theoretical reflection and referentiality, action becomes blind (and thus costly) and thought takes on a monotonous and circular character. Take the concept of health. The field of medicine, more and more taking its cues from evidence-based medicine (EBM), is onesidedly oriented to concepts of health which are based on notions of standard values for large populations or—in the shadow of the genome project—see health as the outcome of an intact genome, often turning a blind eye to the individual aspects of health. With an eye in particular to Friedrich Nietzsche's philosophy, the present paper looks into some continental European theories of individual health, seeking to determine to what extent they can contribute to reducing medicine's theory deficit and what consequences this may have for research, diagnostics, and therapy.

In medicine, our theoretical reflections on the concept of individual health have resulted from medical and economic problems that have increasingly come to influence and hamper diagnostics and therapy as well the scientific approach pursued by medicine. To enumerate some of these problems:

- 1) Many patients demand—for the most part only implicitly—an individual diagnosis and therapy of whatever illness they might have. If the medical system neglects these aspects, patients, for their part, can be expected to respond with insufficient compliance.
- 2) Many patients look to forms of paramedicine (homoeopathy, alternative medicine, esoteric approaches) for the kinds of individual diagnostics and therapy they see as lacking in the prevalent health care system. Quite often in this way they jeopardise their own health and give rise to far higher costs.
- 3) It is particularly easy for a somatically oriented medical system to fail to do justice to a patient's concept of health by pointing to "somatisation disorders" or "masked depression"; such patients, with their subjectively upset sense of wellbeing, and mostly without any objective or "relevant" organic-pathological findings, often feel misunderstood and are dissatisfied with the treatment they receive.
- 4) It must be expected that, in view of patient demands that are in many cases beyond financing, in the years to come the present tendency to assess sickness and health in the light of a somatically minded standard orientation and universalisation will continue to grow. Such trends are reinforced by the rise to ascendance of evidence-based medicine (EBM) as well as by some findings of genetic research.

The present paper looks into some dimensions of a concept of health that does not lose sight of the individual; it proceeds from the hypothesis that health must always be seen in reference to individuals. Medicine does of course—for example, in the form of standardised values and ranges—formulate and use generally valid health criteria, and diagnostics and therapy are not conceivable without them. The resultant tension between individual and universal notions of health must be made transparent if it is to be harnessed profitably for use in diagnostics, therapy, and the classification of diseases. While it has gained currency in philosophy, Nietzsche's theory of "individual health" has thus far received no more than rudimentary attention in the field of medicine, a fact which

stands in the way of its further development. Nietzsche's approach appears to us to be a promising one.

A CENTRAL PROBLEM OF UNIVERSAL CONCEPTS OF HEALTH: THE GAP BETWEEN DIAGNOSIS AND SENSE OF WELLBEING

The World Health Organization's current and well-known definition of health sees health as a "state of complete physical, mental, and social wellbeing and not merely the absence of disease or infirmity".¹

But if we ask someone about his or her state of wellbeing, we may find that the person feels well and healthy. And yet, despite this satisfactory subjective picture, our individual may well harbour serious diseases.²

Even in cases of such impressive somatic impairments as bronchial asthma we find, empirically, only low levels of correlation between subjective quality of life and functional respiratory parameters such as one-second forced expiratory capacity (FEV₁).³ In the case of cardiac insufficiency the correlations between wellbeing and cardiac function (ejection fraction) even tend toward zero.⁴ The literature indicates that in the majority of cases there is a large gap between medical diagnosis (medically "determined" state of health or sickness) and expressed sense of wellbeing (experienced sense of health/sickness).⁵

This is also confirmed in a study of ours covering over 4000 patients with very different kinds of chronic diseases. We found that it was in fact the patients without any major organic diagnosis, for example patients with neurotic depression or somatisation disorders, who rated their health as relatively poor. In contrast, patients with chronic somatic diseases such as diabetes mellitus or hepatitis C were found to be entirely satisfied with their health and not to differ from "healthy" students in this respect.⁶

DISEASE AND HEALTH

The discrepancy between one's state of wellbeing and the actual state of one's health can be explained with reference to the relative nature of the concept of health in relation to sickness. Health is not a state that once attained then remains stable, it is an unremitting capturing of health and overcoming of sickness. This notion stems from Friedrich Nietzsche who pointed out that health is "surmounted sickness" and that humans experience only degrees of health and sickness, never their pure form.⁷

Publikation X – Anwendungen

Danzer, G., Rose, M., Walter, M., & Klapp, B. F. (2002). Theory of Individual Health.
J Med.Ethics., 28, 17-19.]

*[Aus urheberrechtlichen Gründen wird hier nur die Zusammenfassung des Artikels in digitaler Form wiedergegeben.
Die vollständige Publikation kann beim Autor angefordert oder über die genannte Quelle bezogen werden.]*

6 Ausblick

Der Wert der Lebensqualitätsforschung, so wie sie in der klinischen Medizin derzeit zu Anwendung kommt, liegt meines Erachtens vor allem darin, dass sich mit dem Begriff der ‚Lebensqualität‘ erstmals überhaupt ein psychologisches Konstrukt in der empirisch fundierten wissenschaftlichen Medizin etablieren konnte und als Outcomeparameter akzeptiert wurde:

“Doctors practicing evidence based medicine will identify and apply the most efficacious interventions to maximize the quality and quantity of life for individual patients.” [Maynard, 97].

Dieses Versprechen der EBM-Working Group klingt recht vollmundig. Es zeigt aber zugleich die Selbstverständlichkeit, mit der das subjektive Wohlergehen der Patienten auch in wissenschaftlicher Hinsicht heute bereits einbezogen wird.

Sicher wäre eine bescheidenere Begriffswahl – etwa das Behandlungsziel auf eine Besserung der ‚erkrankungsspezifischen Beschwerden‘ oder des ‚subjektiven Befindens‘ zu beschränken – in vielen Fällen hilfreicher und weniger missverständlich. Gleichwohl ist der gedankliche Prozess, der zur Einführung des Begriffs geführt hat, ein entscheidender Schritt für eine Neuorientierung im Selbstverständnis der modernen Medizin.

7. Literatur

- Ader, R.; Felten D.L. und Cohen, N. (1991): Psychoneuroimmunology, Second Edition, Academic Press, San Diego.
- Anderson, J. P.; Kaplan, R. M.; Berry, C. C.; Bush, J. W. und Rumbaut, R. G. (1989): Interday reliability of function assessment for a health status measure. The quality of well-being scale., Med.Care (Band 27), Nr. 27, Seite 1076-1083. URL: <http://www.atsqol.org/qwb.html>
- Arck, P. C.; Ferrick, D. A.; Steele-Norwood, D.; Egan, P. J.; Croitoru, K.; Carding, S. R.; Dietl, J. und Clark, D. A. (1999): Murine T cell determination of pregnancy outcome, Cell Immunol. (Band 196), Nr. 2, Seite 71-79.
- Arck, P. C.; Rose, M.; Hertwig, K.; Hagen, E.; Hildebrandt, M. und Klapp, B. F. (2001): Stress and immune mediators in miscarriage, Hum.Reprod. (Band 16), Nr. 7, Seite 1505-1511.
- Bardage, C. und Isacson, D. G. (2001): Hypertension and health-related quality of life. an epidemiological study in Sweden, J Clin.Epidemiol. (Band 54), Nr. 2, Seite 172-181.
- Bernheim, J. und Buyse, M. (1983): The anamnestic comparative self assessment for measuring the subjective quality of life of cancer patients, J Psychosoc Oncol (Band 1), Nr. 4, Seite 25-38.
- Bullinger, M. und Kirchberger, I (1998): SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Short-Form-36 Health Survey (SF-36; Ware, J.E., Snow, K.K., Kosinski, M., & Gandek, B., 1993) - German version, Hogrefe, Goettingen.
- Bullinger, M.; Ravens-Sieberer, U. und Siegrist, J. (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin - eine Einführung., Bullinger, M.; Ravens-Sieberer, U. und Siegrist, J., Lebensqualitätsforschung aus medizinspsychologischer und -soziologischer Perspektive. Seite 11-24, Hogrefe, Göttingen.
- Danzer, G.; Rose, M.; Walter, M. und Klapp, B. F. (2002): Theory of Individual Health, J Med.Ethics. (Band 28), Nr. 1, Seite 17-19.
- Elkinton, J. R. (1966): Medicine and the quality of life, Ann.Intern.Med. (Band 64), Nr. 3, Seite 711-714.
- Evidence-Based Medicine Working Group (1992): Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine., JAMA (Band 268), Nr. 17, Seite 2420-2425.
- Fliege, H.; Rose, M.; Arck, P.; Levenstein, S. und Klapp, B. F. (2001): Validierung des "Percieved Stress Questionnaire" (PSQ) an einer deutschen Stichprobe, Diagnostica, Seite 142-152.
- Franke, A. (1993): Die Unschärfe des Begriffes "Gesundheit" und seine gesundheitspolitischen Auswirkungen, Franka, A. und Broda, M., Psychosomatische Gesundheit. Versuch einer Abkehr vom Pathogenese-Konzept. Seite 15-34, Deutsche Gesellschaft für Verhaltenstherapie, Tuebingen.
- Furlong, W. J.; Feeny, D. H.; Torrance, G. W. und Barr, R. D. (2001): The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies, Ann.Med. (Band 33), Nr. 5, Seite 375-384.

- Greiner, B. A. (1998): Der Gesundheitsbegriff, Bamberg, E.; Ducki, A. und Metz, A-M., Handbuch betriebliche Gesundheitsförderung, Seite 39-55, Verlag für angewandte Psychologie, Goettingen.
- Grey, M.; Boland, E. A.; Davidson, M.; Li, J. und Tamborlane, W. V. (2000): Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long- lasting effects on metabolic control and quality of life, J.Pediatr. (Band 137), Nr. 1, Seite 107-113.
- Grey, M.; Boland, E. A.; Davidson, M.; Yu, C.; Sullivan-Bolyai, S. und Tamborlane, W. V. (1998): Short-term effects of coping skills training as adjunct to intensive therapy in adolescents, Diabetes Care (Band 21), Nr. 6, Seite 902-908.
- Harris, J. (1987): QALYfying the value of life, J Med.Ethics. (Band 13), Nr. 3, Seite 117-123.
- Harris, J. (1995): Double jeopardy and the veil of ignorance--a reply, J Med.Ethics. (Band 21), Nr. 3, Seite 151-157.
- Hess, V. (2000): Der wohltemperierte Mensch. Wissenschaft und Alltag des Fiebermessens (1850-1900), Campus Verlag, Frankfurt/M.
- Johannesson, M. (1994): QALYs, HYEs and individual preferences--a graphical illustration, Soc.Sci.Med. (Band 39), Nr. 12, Seite 1623-1632.
- Johnson, L. B. (1972): Presidential election campaign 1964, Rescher, N, Welfare. Social Issues in philosophical perspective. Seite 60, University of Pittsburgh Press, Pittsburgh.
- Kaiser, W. (1982): Kurt Sprengel (1766-1833), Wissenschaftliche Beiträge der Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg.
- Kasl, S. V.; Evans, A. S. und Niederman, J. C. (1979): Psychosocial risk factors in the developmental of infectious mononucleosis, Psychosom.Med. (Band 41), Nr. 6, Seite 445-466.
- Maes, M. (1999): Major depression and activation of the inflammatory response system, Adv.Exp.Med.Biol. (Band 461), Seite 25-46.
- Maes, M.; Goossens, F.; Lin, A.; De, Meester, I; Van Gastel, A. und Scharpe, S. (1998): Effects of psychological stress on serum prolyl endopeptidase and dipeptidyl peptidase IV activity in humans: higher serum prolyl endopeptidase activity is related to stress-induced anxiety, Psychoneuroendocrinology (Band 23), Nr. 5, Seite 485-495.
- Mann, T. (1990): Zauberberg, Fischer, Frankfurt/M.
- Maynard, A. (1997): Evidence-based medicine: an incomplete method for informing treatment choices, Lancet (Band 349), Nr. 9045, Seite 126-128.
- Meijer, R. R. und Nering, M. L. (1999): Computerized Adaptive Testing: Overview and Introduction., Applied Psychological Measurement (Band 23), Nr. 3, Seite 187-194.
- Nietzsche, F. (1986): Die fröhliche Wissenschaft, Kröner, Stuttgart.
- Peyrot, M. (1999): Behavior change in diabetes education, Diabetes Educ. (Band 25), Nr. 6 Suppl, Seite 62-73.
- Rabin, R. und de Charro, F. (2001): EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group, Ann.Med. (Band 33), Nr. 5, Seite 337-343.

- Revicki, D. A. und Kaplan, R. M. (1993): Relationship between psychometric and utility-based approaches to the measurement of health-related quality of life, *Qual.Life Res.* (Band 2), Nr. 6, Seite 477-487.
- Romney, D. M. und Evans, D. R. (1996): Toward a general model of health-related quality of life, *Qual.Life Res.* (Band 5), Nr. 2, Seite 235-241.
- Rose, M. (2000a): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Ravens-Sieberger, U. und Cieza, A., *Lebensqualität und Gesundheitsökonomie in der Medizin*, Seite 159-176, ecomed, Landsberg.
- Rose, M.; Burkert, U.; Schirop, T. und Klapp, B. F. (1997a): Entwicklung eines Fragebogens zur Lebensqualität bei Diabetes mellitus, *Lilly Quality of Life Award*.
- Rose, M.; Burkert, U.; Scholler, G.; Schirop, T.; Danzer, G. und Klapp, B. F. (1998): Determinants of the quality of life of patients with diabetes under intensified insulin therapy, *Diabetes Care* (Band 21), Nr. 11, Seite 1876-1885.
- Rose, M.; Fliege, H.; Danzer, G. und Klapp, B. F. (2000b): 'Gesundheitsbezogene Lebensqualität' ein Teil 'allgemeiner Lebensqualität', Bullinger, M. und Ravens-Sieberger, U., *Jahrbuch der medizinischen Psychologie*, Seite 206-221, Hogrefe, Göttingen.
- Rose, M.; Fliege, H.; Hildebrandt, M.; Bronner, E.; Scholler, G.; Danzer, G. und Klapp, B. F. (2000c): "Gesundheitsbezogene Lebensqualität", ein Teil der "allgemeinen" Lebensqualität?, Bullinger, M.; Ravens-Sieberger, U. und Siegrist, J., *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive*, Hogrefe, Göttingen.
- Rose, M.; Fliege, H.; Hildebrandt, M.; Korber, J.; Arck, P.; Dignass, A. und Klapp, B. (2000d): Validation of the new German translation version of the "Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" (SIBDQ), *Z.Gastroenterol* (Band 38), Nr. 4, Seite 277-286.
- Rose, M.; Fliege, H.; Hildebrandt, M.; Schirop, T. und Klapp, B. F. (2002a): The Network of Psychological Variables in Patients with Diabetes and their Importance for Quality of Life and Metabolic Control, *Diabetes Care* (Band 25), Nr. 1, Seite 35-42.
- Rose, M.; Hess, V.; Scholler, G.; Braehler, E. und Klapp, B. F. (1999): Mobile computergestützte psychometrische Diagnostik - Ökonomische Vorteile und Ergebnisse zur Teststabilität, *Psychother Psychosom med Psychol (PPmP)* (Band 49), Seite 263-269.
- Rose, M.; Hildebrandt, M.; Fliege, H.; Seibold, S.; Moennikes, H. und Klapp, B. F. (2002b): T-cell Immune Parameters and Depression in Patients with Crohn's Disease, *J Clin.Gastroenterol* (Band 34), Nr. 1, Seite 40-48.
- Rose, M.; Hildebrandt, M.; Fliege, H.; Seidlitz, B.; Cotta, L.; Schirop, T und Klapp, B. F. (2000e): Relevance of the Treatment Facility for Disease-related Knowledge of Diabetes Patients, *Diabetes Care* (Band 23), Nr. 11, Seite 1708-1709.
- Rose, M.; Koehler, K.; Koehler, F. und Klapp, B. F. (2001): Determinants of the Quality of Life of Patients with Congenital Heart Failure, *Qual Life Res* (Band 10), Nr. 3, Seite 206.
- Rose, M.; Scholler, G.; Joerres, A.; Danzer, G. und Klapp, B. F. (2000f): Patients' expression of complaint as a predictor of the course of acute hepatitis A, *J Psychosom Res* (Band 48), Seite 107-113.

- Rose, M.; Scholler, G. und Klapp, B. F. (1997b): Biopsychologische Zusammenhänge und Prädiktoren des Krankheitsverlaufs bei der akuten Virushepatitis, *Psychother.Psychosom.Med.Psychol.* (Band 47), Nr. 12, Seite 435-445.
- Rose, M.; Scholler, G. und Klapp, B. F. (1997c): Hepatitis, emotionale Befindlichkeit und Immundefunktion, Schulz, K-H.; Kugler, J. und Schedlowski, M., *Psychoneuroimmunologie - Ein interdisziplinäres Forschungsfeld*, Seite 353-372, Huber, Bern.
- Rose, M.; Walter, O. B.; Fliege, H.; Becker, J.; Hess, V. und Klapp, B. F. (2002c): 7 years of experience using Personal Digital Assistants (PDA) for psychometric diagnostics in 6000 inpatients and polyclinic patients, Bludau, B. und Koop, A., *Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie*.
- Rubin, R. R. und Peyrot, M. (1999): Quality of life and diabetes, *Diabetes Metab Res.Rev.* (Band 15), Nr. 3, Seite 205-218.
- Rutten-van Molken, M. P.; Custers, F.; van Doorslaer, E. K.; Jansen, C. C.; Heurman, L.; Maesen, F. P.; Smeets, J. J.; Bommer, A. M. und Raaijmakers, J. A. (1995): Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life, *Eur.Respir.J* (Band 8), Nr. 6, Seite 888-898.
- Schoeneich, F.; Rose, M.; Danzer, G.; Weber, C. und Klapp, B. F. (2000): Narcissism inventory-90 (NI-90). Empirically-based reduction and identification of items sensitive for change--a questionnaire particularly suited for measuring self-regulatory parameters, *Psychother.Psychosom.Med.Psychol* (Band 50), Nr. 9-10, Seite 396-405.
- Scholler, G.; Rose, M.; Busche, A.; Neuhaus, R.; Neuhaus, P. und Klapp, B. F. (1997a): Biopsychosoziale Zusammenhänge im prä- und postoperativen Verlauf bei Lebertransplantationspatienten., Johann, R. und Erhard, J., *Psychosomatische Betreuung von Transplantationspatienten*, Seite 109-122, Pabst Science Publishers, Lengerich.
- Scholler, G.; Rose, M.; Neuhaus, R.; Neuhaus, P. und Klapp, B. F. (1997b): Comparison of cyclosporine A and FK506 with regard to complaints and psychosocial characteristics before and after liver transplantation, *Transplant.Proc.* (Band 29), Nr. 5, Seite 2491-2493.
- Singer, P.; McKie, J.; Kuhse, H. und Richardson, J. (1995): Double jeopardy and the use of QALYs in health care allocation, *J Med.Ethics.* (Band 21), Nr. 3, Seite 144-150.
- Testa, M. A. und Simonson, D. C. (1996): Assessment of quality-of-life outcomes, *N.Engl.J.Med.* (Band 334), Nr. 13, Seite 835-840.
- Tofler, O. B. (1970): Life units. A discussion in the Department of Cardiology, Royal Perth Hospital, Australia, *Br.Heart J* (Band 32), Nr. 6, Seite 771-773.
- Ware, J. E.; Bjorner, J. und Kosinski, M. (2000): Practical Implications of Item Response Theory and Computerized Adaptive Testing, *Med Care* (Band 38), Nr. 9 suppl, Seite 1173-1183.
- Weizsäcker, V. (1986): Über Psychosomatische Medizin, Victor von Weizsäcker, *Gesammelte Schriften Bd.6*, Seite 517-521, Suhrkamp, Frankfurt/M.
- WHOQOL, Group (1996): What quality of life? World Health Organization Quality of Life Assessment, *World Health Forum.* (Band 17), Nr. 4, Seite 354-356.

- Wilson, I. B. und Cleary, P. D. (1995): Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes, JAMA (Band 273), Nr. 1, Seite 59-65.
- World Health Organisation (1993): The development of the World Health Organization Quality of Life assessment instrument (WHOQOL), Study Protocol - WHO.
- Wunderlich, C. A. (1868): Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten, Wiegand, Leipzig.

Eidesstattliche Versicherung

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

10. Februar 2003

Dr. med. Matthias Rose